

⑫ 公表特許公報(A)

平2-502723

⑬ 公表 平成2年(1990)8月30日

⑭ Int. Cl.⁵
C 07 D 223/16
A 61 K 31/55

識別記号
AAH
AAK

C

庁内整理番号
8413-4C
7375-4C

※

審査請求 未請求
予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

(全 24 頁)

⑮ 発明の名称 置換ベンゾアゼピン、それらの製法およびそれらを含有する医薬組成物

⑯ 特 願 昭63-503399

⑰ 翻訳文提出日 平1(1989)9月26日

⑱ 出 願 昭63(1988)3月24日

⑲ 国際出願 PCT/US88/00899

⑳ 国際公開番号 WO88/07526

㉑ 国際公開日 昭63(1988)10月6日

優先権主張 ㉒ 1987年3月27日 ㉓ 米国(US) ㉔ 032,135

㉕ 発 明 者 バーガー、ジョエル・ジー

アメリカ合衆国ニュージャージー州07009, セダー・グローブ, ウエスト・リンズリー・ロード 50

㉖ 出 願 人 シェリング・コーポレーション

アメリカ合衆国ニュージャージー州07033, ケニルワース, ギャロツピング・ヒル・ロード 2000

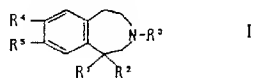
㉗ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外4名

㉘ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), DK, FI, FR(広域特許), GB(広域特許), HU, IT(広域特許), JP, KR, LU(広域特許), NL(広域特許), NO, SE(広域特許), US

最終頁に続く

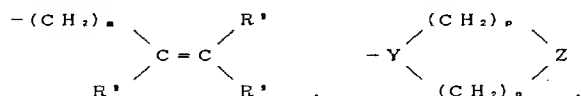
請 求 の 範 囲

1. 構造式 I の化合物



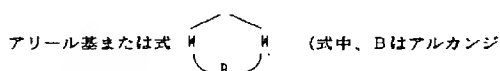
(式中、

R¹は-XR⁶, -CHR⁷R⁸, シクロアルキル, シクロアルケニル, -H, -CN, -(CO)OR⁹, -O(CO)R⁹,
-O(CO)N(R¹⁰)₂, -C≡CR¹¹, -(CO)N(R¹⁰)₂,



イミダゾリルまたはピロリルを表わし;

R²は-H(ただし、R¹はHではない)、-OH(ただしR¹は-OHまたは-SHではない)またはアルコキシを表わし;

さらに、R¹とR²は一緒になってカルボニル酸素、=CH-イルを表わし、そしてWは-O-, -S-または-CH₂-を表

わす)であってもよく;

R³はH, アルキル, アリルまたはシクロプロピルメチルを表わし;

R⁴はH, ハロ, アルキル, ハロアルキルまたはアルコキシを表わし;

R⁵は-OR¹⁰, -N(R¹⁰)₂または-O⁺C(R¹¹)₂O⁻COR¹¹を表わし;

R⁶は-H, アリール, ヘテロアリール, ナフチル, アラルキル, ヘテロアリールアルキル, アルキル, シクロアルキル, シクロアルケニル, ハロアルキル, アルケニル, アルキニル, シクロアルキルアルキル, シクロアルケニルアルキル, アルコキシアルキルまたは-(CH₂)_nR¹¹を表わし;

R⁷は-Hまたはアルキルであり;

R⁸はシクロアルキル, シクロアルケニル, シクロアルキルアルキル, シクロアルケニルアルキル, アラルケニル, アラルキニル, ヘテロアリール, ヘテロアリールアルキル, アルケニル, アルキニル, ハロアルキル, アルコキシアルキルまたは-(CH₂)_nR¹²を表わし;

R⁹はそれぞれ独立にH, アルキル, アルコキシ, アルコキシアルキル, アラルキルまたはアリールを表わし;

R¹⁰はH, -COR¹³または-CON(R¹³)₂を表わし;

R¹¹は-(CO)OR¹⁴, -COR¹⁴, -(CO)N(R¹⁴)₂, -CN, -O(CO)N(R¹⁴)₂, -O(CO)R¹⁴, -N(R¹⁴)₂,

-OR¹⁴または-SR¹⁴を表わし(ただし、R¹⁴はnが1であるとき、-N(R¹⁴)₂, -OR¹⁴または-SR¹⁴ではない);

R^{12} は $-(CO)R^8, -COR^8, -(CO)N(R^8)_2, -CN, -O(CO)N(R^8)_2, -O(CO)R^8, -N(R^8)_2, -OR^8$, または $-SR^8$ を表わし;

R^{13} はアルキル, アラルキルまたはアリールを表わし;

Xは $-O-$, $-S-$, または $-N(R^9)-$ を表わし;

mは0または1を表わし;

nは1~4の整数を表わし;

YはNまたはCHを表わし;

Zは CH_2 (ただし、YがCHではない場合)または NR^8 を表わし;そして

pおよびqはそれぞれ独立に整数1~3を表わす(pとqの和は1~5でありそして、YがNでありかつZが NR^8 であるときpとqはともに1を表わさない)またはその薬学的に受容される塩類。

2. R^1 が $-XR^8, -CHR^8R^8$, シクロアルキルまたはシクロアルケニル(ここで、Xは $-O-$ または $-S-$ を表わし; R^8 は $-H$, フェニル, 置換フェニル, アラルキル, アルキル, シクロアルキル, ハロアルキルまたはアルコキシアルキルを表わし; R^7 はHまたはアルキル, 好ましくはHを表わし;そして R^8 はシクロアルキル, シクロアルケニル, ハロアルキル, アルコキシアルキル, アルケニルまたはアルキニルを表わす)を表わす請求の範囲第1項記載の化合物。

3. R^1 がシクロヘキシルまたはシクロヘキセニルを表わす請求の範囲第2項記載の化合物。

ン、

8-クロロ-3-メチル-5-(1-ビベリジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-シクロヘキシル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-シクロヘキシルオキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-N,N-ジメチルアミノプロピル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

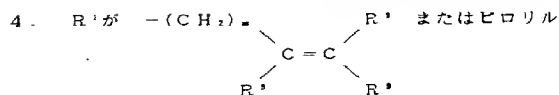
8-クロロ-5-(2-シクロヘキセニル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-ベンジルオキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-(フェネチルオキシ)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、



(ここで、mは1であり、そして R^2 は水素またはアルキルを表わす)を表わす請求の範囲第1項記載の化合物。

5. R^2 が $-H$ を表わし、そして R^2 が $-CH_3$ を表わす請求の範囲第1~4項のいずれか記載の化合物。

6. R^4 がハロゲン, 好ましくはクロルを表わし、そして R^5 が $-OH, -OCO^*R^8$ または $-O^*C(R^7)_2, -OCOR^{13}$ (ここで、 R^8 はアルキル, アルコキシまたはアルコキシアルキルを表わし、 R^7 は水素を表わし、そして R^{13} はアルキルを表わす)を表わす請求の範囲第1~5項のいずれか記載の化合物。

7. 前記化合物は8-クロロ-5-メトキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-エトキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-エチルチオ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-3-メチル-5-フェノキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-3-メチル-5-フェニルチオ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

7-クロロ-8-ジメチルカルバモイル-1-エトキシ-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-

8-クロロ-5-(1-ビロリル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-7-ヒドロキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-スビロ[1H-3-ベンゾアゼピン-5,5'-シクロペンタン]、

8-クロロ-7-(エトキシ-ホルミルオキシ)-5-シクロヘキシル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、

8-クロロ-7-(イソプロピル-ホルミルオキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、

8-クロロ-7-(メトキシ-アセトキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、

8-クロロ-7-アセトキシ-5-(3-メチル-2-ブテニル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、

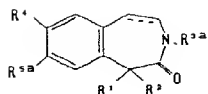
8-クロロ-7-(t-ブチルオキシ-メトキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、

および薬学的に受容しうるこれらの塩類

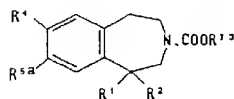
から選ばれる請求の範囲第1項記載の化合物。

8. 以下の方法AからE:

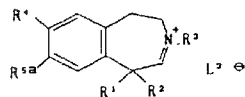
A: 下記式のカルボニル化合物の還元:



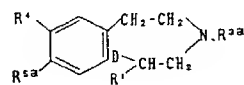
B: 下記式のエステルの還元:



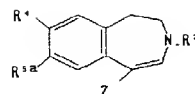
C: 下記式の塩の二重結合を還元:



D: HDの脱離およびアゼピン環の形成を伴う下記式の化合物の分子内縮合:



E: 下記式の化合物のオレフィン二重結合の還元:



(ここで、前記式においてアゼピン環内の点線は、任意に二重結合を表わし、 R^1, R^2, R^3, R^4 および $R^{1'}$ は請求の範囲第1項で定義した通りであり、 R^{2a} は R^2 または $COOR^{1'}$ であり、 R^{5a} は請求の範囲第1項で定義した通りの R^5 であるかまたはアルコキシであり、 L^2 はアニオンであり、ハロ酸またはスルホン酸由来のアニオンが好適であり、Dはアゼピン環の形成に伴いDHとして脱離される反応基であり、そしてZは R^1 または R^2 である)

から選ばれる方法から成り、

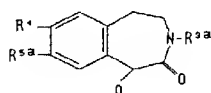
前記工程の後に所望により、以下の1以上の工程を行う:

- (i) 窒素原子位に存在する保護基の除去、
- (ii) R^2 が水素である場合に窒素原子位に、アルキル、アリルまたはシクロプロピルである R^2 を導入するためのアルキル化、
- (iii) R^1 が $-OH$ でありそして R^2 が $-H$ である場合に、対応するエーテルまたはチオールを得るための R^1 のエーテル化またはチオエーテル化、
- (iv) R^5 が $-OH$ である場合に、 R^5 のエステル化、
- (v) R^4 が $-H$ である場合に、 R^4 のハロゲン化、
- (vi) R^4 が $-H$ である場合に、 R^4 のヒドロキシメチル化、続いて導入されたヒドロキシメチル基をメチルに還元、

そして R^{2a} がアルコキシである場合、前記任意工程の前または後に R^{2a} の脱アルキル化、

このようにして得られた式Iの化合物を、遊離形または薬学的に受容される塩の形で単離する、請求の範囲第1項に記載の式Iの化合物の製造方法。

9. 式IIの化合物:



II

(式中、QはH、ハロまたは $-OSO_2R''$ (ここで、 R'' は CH_3 、 CF_3 、フェニルまたはトリルである)を表わし;

R^{2a} はH、アルキル、アリル、シクロプロピルメチルまたは $COOR^{1'}$ (ここで、 $R^{1'}$ はアルキル、アリール、アラルキルまたはハロアルキルである)を表わし;

R^4 はH、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシを表わし;

R^{5a} は $-OR^{1'}$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $OC(R^2)_2$ 、 $OCOR^{1'}$ またはアルコキシ(ここで、 R^2 はそれぞれ独立にH、アルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アラルキルまたはアリールを表わし;

$R^{1'}$ はH、 $-COR^2$ または $-CON(R^2)_2$ を表わし;そして R^{2a} はアルキル、アラルキルまたはアリールを表わす)を表わす)

またはその薬学的に受容される塩。

10. 活性成分としての請求の範囲第1〜7項のいずれかに記載の化合物と、薬学的に受容される担体とから成る医薬組成物。

11. 精神病もしくはうつ病の治療用または無痛処置用の特に抗精神病薬としての医薬組成物を製造するための請求の範囲第1〜7項のいずれか1項記載の化合物の使用。

12. 以下の方法(a)から(c):

(a) 抗精神病薬として有効量の請求の範囲第1項記載の化合物を哺乳動物に投与することによって哺乳動物の精神病を治療する、

(b) 抗うつ薬として有効量の請求の範囲第1項記載の化合物を哺乳動物に投与することによって哺乳動物のうつ病を治療する、および

(c) 無痛有効量の請求の範囲第1項記載の化合物を哺乳動物に投与することによって哺乳動物を無痛にする、の1つから選ばれた治療方法。

明 細 書

置換ベンゾアゼピン、それらの製法およびそれらを含む
する医薬組成物

発明の背景

本発明は新規な1-または5-置換-2,3,4,5-テトラ
ヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、それらの製法およびそれ
らを含む医薬組成物に関する。本発明化合物は精神病、う
つ病、疼痛および高血圧症の治療において価値ある薬学的特性
を有する。

置換された1-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1
H-3-ベンゾアゼピン類は当分野で知られている。例えば、
米国特許第3,393,192号、同第3,609,138号、同第4,011,319号、
同第4,284,555号および同第4,477,378号並びに英国特許第
1,118,688号の各明細書を参照されたい。これらの特許に記載の
化合物に関して述べられた活性には、抗菌作用、中枢神経作用
および降圧作用が含まれる。

Drugs of the Future, 10巻, 8号, pp645-697
(1985)においてWeinstockらは、1-フェニル置換体がベ
ンゾアゼピン類のある種のタイプのドーパミン様活性
(dopaminergic activity)を有しているという理解しがたい効
果について論じている。686頁の表IIを参照されたい。

欧州特許出願第83105610.6号(公開第0096838号)は、7-およ
び8-一位にHおよび/またはアルコキシ置換基をもつ1-ア
リールオキシ置換2,3,4,5-テトラヒドロ-3-ベンゾアゼ
ピン類を開示している。

アリール基または式  (式中、Bはアルカンジ

イルを表わし、そしてWは-O-, -S-または-CH₂-を表
わす)であってもよく;

R¹はH、アルキル、アリルまたはシクロプロピルメチルを表
わし;

R²はH、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシを表
わし;

R³は-OR¹, -N(R²)₂または-O⁺C(R⁷)₂⁺OCOR¹₂
を表わし;

R⁴はH、アリール、ヘテロアリール、ナフチル、アラルキル、
ヘテロアリールアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロア
ルケニル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキ
ルアルキル、シクロアルケニルアルキル、アルコキシアルキルま
たは-(CH₂)_nR¹¹を表わし;

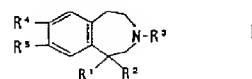
R⁵はHまたはアルキルであり;

R⁶はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルア
ルキル、シクロアルケニルアルキル、アラルケニル、アラルキニ
ル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルケニル、アル
キニル、ハロアルキル、アルコキシアルキルまたは
-(CH₂)_nR¹²を表わし;

R⁷はそれぞれ独立にH、アルキル、アルコキシ、アルコシ

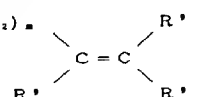
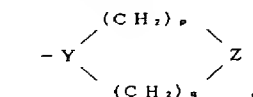
発明の概略

今や、驚いたことに1-フェニル置換基を除く新規なベンゾ
アゼピン類が優れた抗ドーパミン活性(特にドーパミン受容体
(dopaminergic receptor)のD-1サブクラス類に選択性を示
す)を有することがわかった。そこで、一つの面において、本
発明は構造式Iの新規なベンゾアゼピン類および薬学的に受容
される塩を提供する:



式中、

R¹は-XR⁶、-CHR⁷R⁸、シクロアルキル、シクロアルケ
ニル、-H、-CN、-(CO)OR⁹、-O(CO)R⁹、
-O(CO)N(R¹⁰)₂、-C≡CR⁹、-(CO)N(R¹⁰)₂、

-(CH₂)_n  ,  ,

イミダゾリルまたはピロリルを表わし;

R²は-H(ただし、R¹はHではない)、-OH(ただしR¹は
-OHまたは-SHではない)またはアルコキシを表わし;

さらに、R¹とR²は一緒になってカルボニル酸素、=CH-

ルキル、アラルキルまたはアリールを表わし;

R³はH、-COR⁶または-CON(R¹⁰)₂を表わし;

R⁴は-(CO)OR⁹、-COR⁹、-(CO)N(R¹⁰)₂、
-CN、-O(CO)N(R¹⁰)₂、-O(CO)R⁹、-N(R¹⁰)₂、
-OR⁹または-SR⁹を表わし(ただし、R¹¹はnが1であると
き、-N(R¹⁰)₂、-OR⁹または-SR⁹ではない);

R⁵は-(CO)R⁹、-COR⁹、-(CO)N(R¹⁰)₂、-CN、
-O(CO)N(R¹⁰)₂、-O(CO)R⁹、-N(R¹⁰)₂、-OR⁹、または
は-SR⁹を表わし;

R⁶はアルキル、アラルキルまたはアリールを表わし;

Xは-O-, -S-, または-N(R¹⁰)-を表わし;

nは0または1を表わし;

nは1~4の整数を表わし;

YはNまたはCHを表わし;

ZはCH₂(ただし、YがCHではない場合)またはNR⁹を表
わし;そして

pおよびqはそれぞれ独立に整数1~3を表わす(pとqの和は
1~5でありそして、YがNでありZがNR⁹であるときpとq
はともに1を表わさない)。

明細書および請求の範囲において使用される場合、下記の用
語は特にことわらない限り以下の意味を有する。

ハロ(ハロアルキルのハロも含む)は、フルオロ、クロロ、ブロ
モまたはヨードを表わし;

アルキル(シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキ
ル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、アルコシアルキル

などのアルキル部分を含む)は、炭素原子1～6個を有する直鎖または枝分れ炭素鎖を表わし;

シクロアルキル(シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分を含む)は、炭素原子3～8個を含む飽和炭素環を表わし;

シクロアルケニル(シクロアルケニルアルキルのシクロアルケニル部分を含む)は、炭素原子5～8個を有しそして炭素-炭素二重結合を含む炭素環を表わし;

アルケニル(アルケニルのアルケニル部分を含む)は、炭素原子2～6個を含むそして少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または枝分れ炭素鎖を表わし;

アルキニル(アルキニルのアルキニル部分を含む)は、炭素原子2～6個を含むそして少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または枝分れ炭素鎖を表わし;

アリール(アラルキル、アラルケニルおよびアラルキニルにおけるアリール部分を含む)は、置換されていないフェニルまたは置換されたフェニルを表わし;

置換されたフェニルは、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチルまたはそれらの組合せによってモノまたはジ置換されたフェニルを表わし;

カルボニル酸基は=O基を表わし;

ハロアルキルは、ハロゲン化可能な部位に応じハロゲンの一部または全てを交換し(好ましくはクロロまたはフルオロ)、1～5個のハロ基からなる上記定義通りのアルキル基を表わし(例えば、 CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ など);

アルカンジイルは、同一または異なる炭素原子からの利用可

能な2個の結合手を有する、2個の炭素原子1～6個を有する直鎖または枝分れ炭化水素鎖を表わし(例えば、メチレン、エチ

レン、エチリデン、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\overset{|}{\text{CH}}\text{CH}_3$ 、

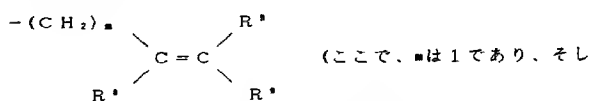
$-\text{CH}\overset{|}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CH}_3$ など);そして

ヘテロアリール(ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分を含む)は、芳香族性を付与するのに十分な数の非局在 π 電子を有しそして炭素環構造を中断する少なくとも1個のO、Sおよび/またはNを有する芳香族複素環式基を表わし、芳香族複素環式基は好ましくは炭素原子2～14個を含み(例えば、2-、3-または4-ピリジル、2-または3-フリル、2-または3-チエニル、2-、4-または5-チアゾリル、1-、2-または4-イミダゾリル、2-、4-、5-または6-ピリミジニル、2-または3-ピラジニル、3-または4-ピリダジニル、3-、5-または6-[1-、2-、4-トリアジニル]、2-、3-、4-、5-、6-または7-ベンゾフラニル、2-、3-、4-、5-、6-または7-インドリル、1-、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-オキサゾリルなど)、その全ての利用可能な置換可能な炭素または窒素原子はベンゾアゼピン環系に接続可能な点を表わす。

本発明の好適な具体例では、 R^1 は $-\text{XR}^2$ 、 $-\text{CHR}^2\text{R}^3$ 、シクロアルキルまたはシクロアルケニルを表わし、ここで、 R^2 は $-\text{H}$ 、フェニル、置換フェニル、アラルキル、アルキル、ハロアルキルまたはアルコシアルキルを表わし、Xは $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を表わし、 R^2 はHまたはアルキルを表わし、そし

て R^3 はシクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキルまたはアルコシアルキルを表わす。特に好適な R^1 はシクロアルキルとシクロアルケニルであり、中でもシクロヘキシルとシクロヘキセニルが好ましい。 R^1 が XR^2 のとき、好適な R^3 はアルキルであり、特にメチル、エチルおよびシクロアルキルが好適であり、中でもとりわけシクロヘキシルが好適であり、そして好適なXは $-\text{O}-$ と $-\text{S}-$ である。

本発明の更に好適な具体例においては、 R^1 は



て R^3 は水素またはアルキルである)を表わす。本発明の更に好適な具体例では、 R^1 は1-ビロリルである。

R^2 として好適なのは $-\text{H}$ であり、そして R^3 として好適なのは $-\text{CH}_3$ である。 R^3 はハロゲンが好ましく、特に好ましいのはクロロであり、そして R^3 は好ましくは $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCONR}^4$ または $-\text{OCONR}^4\text{CONR}^4$ (ここで R^4 はアルキル、アルコキシまたはアルコシアルキルを表わし、 R^4 はハロゲンを表わしそして R^4 はアルキルを表わす)である。

一般式Iの好適な化合物には次のものが含まれる:

8-クロロ-5-メトキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-エトキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-エチルチオ-3-メチル-2,3,4,5-

テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-3-メチル-5-フェノキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-3-メチル-5-フェニルチオ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

7-クロロ-8-ジメチルカルバモイル-1-エトキシメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、

8-クロロ-3-メチル-5-(1-ビレジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-シクロヘキシル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-シクロヘキシルオキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-(N,N-ジメチルアミノプロピル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-(2-シクロヘキセニル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-

メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-(ベンジルオキシ)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-(フェネチルオキシ)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-(1-ピロリル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-7-ヒドロキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-5,5'-シクロペンタン]-

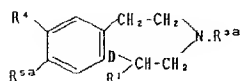
8-クロロ-7-(エトキシ-ホルミルオキシ)-5-シクロヘキシル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、

8-クロロ-7-(イソプロピル-ホルミルオキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、

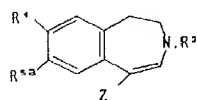
8-クロロ-7-(メトキシ-アセトキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、

8-クロロ-7-アセトキシ-5-(3-メチル-2-ブテニル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、

8-クロロ-7-(t-ブチルオキシ-メトキシ)-5-ア



E: 下記式の化合物のオレフィン二重結合の還元:



ここで、前記式においてアゼピン環内の点線は、任意に二重結合を表わし、 R^1, R^2, R^3, R^4 および R^{5a} は式Iで定義した通りであり、 R^{3a} は R^3 または $COOR^{1'}$ であり、 R^{5a} は式Iで定義した通りの R^5 であるかまたはアルコキシであり、 L^3 はアニオンであり、ハロ酸またはスルホン酸由来のアニオンが好適であり、Dはアゼピン環の形成に伴いDHとして脱離される反応基であり、そしてZは R^1 または R^2 であり、

前記工程の後に所望により、1以上の下記の任意の工程が続く:

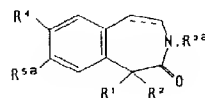
- (i) 窒素原子位に存在する保護基の除去、
- (ii) R^3 が水素である場合に窒素原子位に、アルキル、アリルまたはシクロプロピルである R^3 を導入するためのアルキル化、
- (iii) R^1 が $-OH$ でありそして R^2 が $-H$ である場合に、対応

リル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、

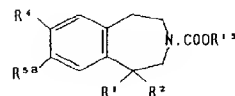
および薬学的に受容しうるこれらの塩類。

他の面において、本発明は以下の工程A~Eから選択された工程からなる式Iの化合物の製造方法を提供する:

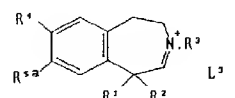
A: 下記式のカルボニル化合物の還元:



B: 下記式のエステルの還元:



C: 下記式の塩の二重結合を還元:



D: HDの脱離およびアゼピン環の形成を伴う下記式の化合物の分子内縮合:

するエーテルまたはチオールを得るための R^1 のエーテル化またはチオエーテル化、

(iv) R^5 が $-OH$ である場合に、 R^5 のエステル化、

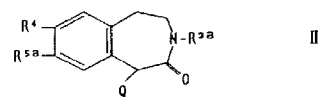
(v) R^4 が $-H$ である場合に、 R^4 のハロゲン化、

(vi) R^4 が $-H$ である場合に、 R^4 のヒドロキシメチル化、

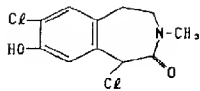
続いて導入されたヒドロキシメチル基をメチルに還元、そして R^{5a} がアルコキシである場合、前記任意工程の前または後に R^{5a} の脱アルキル化、

このようにして得られた式Iの化合物を、遊離形または薬学的に受容される塩の形で単離する。

本発明は式Iの化合物の製造における有用な中間体、即ち式IIの中間体も包含する:



式中、 R^{3a} は上記で定義した通りの R^3 または $-COOR^{1'}$ (ここで $R^{1'}$ はアルキル、アリル、アラルキルまたはハロアルキルである)を表わし; R^4 は上記定義の通りであり; R^{5a} は上記で定義した通りの R^5 またはアルコキシを表わし;そしてQはH、ハロまたは $-SO_2R^{1'}$ (ここで $R^{1'}$ は CH_3 、 CF_3 、フェニルまたはトリルである)を表わす。Qは好適にはクロロまたはプロモを表わす。好適な中間体は式IIaの中間体である。



式Ⅰの化合物は鎮痛作用、抗コリン作用、抗攻撃作用および一般的な精神安定作用を有する。それ故に、本発明は哺乳動物の精神病、精神分裂病またはうつ病を含む精神障害を治療するための、または哺乳動物における疼痛または不安を制御するための式Ⅰの化合物および薬学的に受容される担体を含む医薬組成物、ならびに有効量の式Ⅰの化合物を患者に投与することからなる治療方法を包含する。

発明の詳細な説明

本発明のある化合物(例えば R^1 と R^2 が異なる)は、異性体の形で存在しうる。本発明は、ラセミ混合物を含め、純粋な形および混合物のいずれにおいてもそのような全ての異性体を予測している。

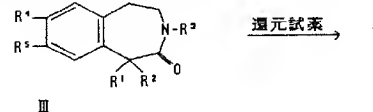
式Ⅰの化合物は、非溶媒和された形と水和物を含む溶媒和された形(例えば半水和物)で存在しうる。一般的に、水、エタノールなどの薬学的に受容される溶媒で溶媒和された形は、本発明の目的について溶媒和されていない形と均等である。

式Ⅰの化合物は、有機塩および無機塩との薬学的に受容しうる塩を形成してもよい。塩形成に適する酸の例は、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンス

ルホン酸および当分野でよく知られた他の鉱酸およびカルボン酸である。これらの塩は、遊離塩基体を塩を製造するのに十分量の所望の酸と慣用的手段によって接触させることにより製造しうる。遊離塩基体は塩を適当な希釈塩基水溶液(例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニアおよび重炭酸ナトリウムの希釈水溶液)で処理することにより生成される。遊離塩基体はある種の物理的性質(例えば極性溶媒への溶解性)がそれらのそれぞれの塩体とやや異なるが、その他の点で塩はそれらのそれぞれの遊離塩基体と本発明の目的において均等である。

上記式Ⅰの化合物は、下記の方法A-Eにより製造することができる：

A. 式Ⅲの化合物をカルボニル酸素を還元するのに適当な還元試薬と反応させる：

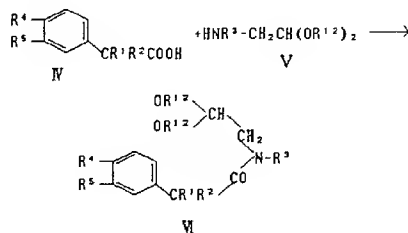


好適な還元剤は BH_3 、 THF 、 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_4$ 、ピリジン、 $NaBH_4 \cdot (OCH_2CH_2O)_2$ などを含む。反応は適当な温度(例えば約0℃から約120℃)で、 THF 、エーテルなどの不活性溶媒中で行なわれる。

式Ⅲの化合物は、下記に記載される工程によって製造することができる。

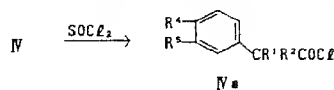
例えば、下記の式Ⅳの化合物は式Ⅴの化合物と反応させ、式

Ⅵの化合物を形成することができる：



式中、 R^{12} はメチルまたはエチルのようなアルキル基である。この反応は適当な温度(例えば約0℃から約50℃)で行なうことができる。通常、 DMF 、 CH_2Cl_2 などの不活性溶媒が用いられるが、反応はそのままでも行なうことができる。反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、 N -エチル- N' -(ジメチルアミノ)エチルカルボジイミドなどの脱水剤またはカップリング剤の存在下でも行なうことができる。

あるいは、式Ⅵの化合物は式Ⅳの化合物を例えば $SOCl_2$ または $(COCl)_2$ と反応させ、式Ⅳaの酸塩化物を製造し、

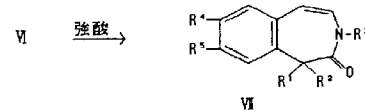


そして式Ⅳaは式Ⅴの化合物と反応させることによって製造することができる。この反応においては、カップリング剤は不要

である。

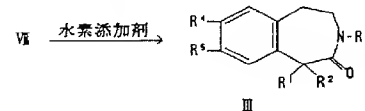
式Ⅳの化合物は公知であるかまたは当分野で慣用の技術によって製造することができる。式Ⅴのアセタールは同様に公知であるか、慣用技術によって製造される。米国特許第4,490,369号を参照されたい。

式Ⅵのアセタールを、 CF_3SO_3H 、 HCl などの強酸と反応させ、式Ⅶの化合物を製造する。



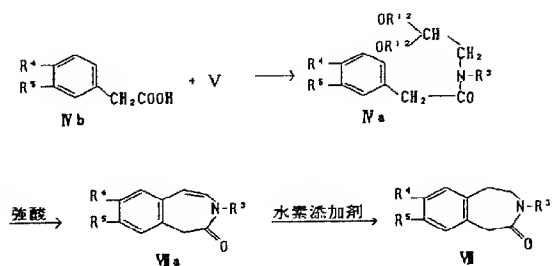
この反応はそのまま、即ち、溶媒としての酸と反応させるか、酢酸のような溶媒の存在下で行なうことができる。適当な温度、例えば約0℃から約50℃で行なう。

次いで、式Ⅶの化合物は、式Ⅶのオレフィン結合をそのカルボニルは還元せずに還元する好適な水素添加剤を用いることによって式Ⅲの化合物に還元される。



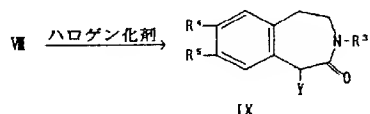
あるいは、式Ⅲの化合物は式Ⅳbの化合物を式Ⅴの化合物と反応させ、式Ⅳaの化合物を製造することによって始まる一連

の工程で製造することができる、下記に示すように式Ⅵaの化合物を強酸次いで還元剤と反応させ、式Ⅶaおよび式Ⅶの化合物を形成する。

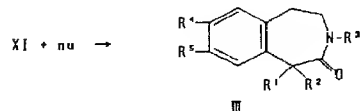


式中、 R^{12} は上記定義の通りである。これらの反応はそれぞれの反応について上記のような条件下で行なわれる。

式Ⅶの化合物を SO_2Y_2 (例えば SO_2Cl_2 , SO_2Br_2 など)のようなハロゲン化剤と反応させ、式Ⅸの化合物を製造する：

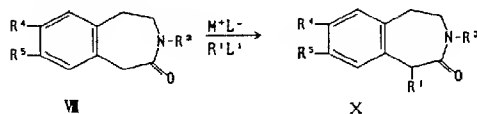


この反応は適当な温度で行なわれ、そして通常 CH_2Cl_2 , $CHCl_3$ などの不活性溶媒中で行なわれる。



この2工程の反応条件は、前記のとおりである。求核剤の反応順番もまた、初めに R^2 を導入し次に R^1 というように逆にすることもできる。

また別の方法として、式Ⅶの化合物を親電子置換反応で式 R^1L^1 (ここで L^1 はハロゲン(例えばCl, BrまたはI)またはスルフォニルオキシ基(例えばトシルオキシ、メタンスルホニルオキシなど)のような脱離基である)の化合物と反応させ、式Xの化合物を製造することもできる。

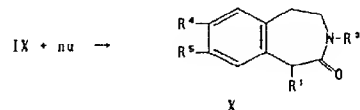


この反応は NH_4H , KH , 第3ブトキシドカリウムなどの強塩基 M^+L^- の存在下で行う。反応は約0℃から約100℃の温度で行なうことができ、そのままあるいはTHF, DMFのような不活性溶媒中で実施しうる。

R^2 が他のハロゲンであることが望まれるならば、式Xの化合物を別の親電子置換反応で化合物 R^2L^1 (L^1 は上記定義の通りである)と反応させ、式Ⅲの化合物を製造することができる。

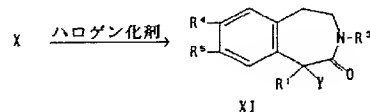
式Ⅸの化合物中Y基は、次いで適当なスルホニルクロリドまたは酸無水物(トリルスルホニルクロリドまたはメタンスルホニルクロリドなど)と反応させることができるOH基に加水分解することができ、上記式Ⅱの他の中間体を提供する。

以上のように式Ⅸの化合物またはそのスルホニル誘導体を適当な求核剤(nu)(Yが置換される)と反応させ、式Xの化合物を製造する：

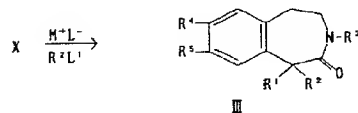


求核剤は R^1 の前駆体であり、例えばアルカノール、第1アミン、第2アミン、チオール、ソディオエチルマロネート、シアニドなどであり得る。

R^2 が水素でないことが望まれるならば、式Xの化合物を上記のような適当なハロゲン化剤と反応させ、式Ⅺの化合物を形成する。

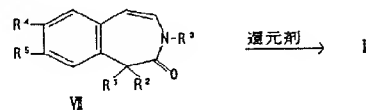


式Ⅺの化合物を R^2 の前駆体である求核剤(nu)と反応させ、Yを置換しそして式Ⅲの化合物を製造する：



この第2の親電子置換反応は、基本的に前記と同一条件で遂行される。また、 R^1L^1 および R^2L^1 反応体の反応順番は、 R^2 基を先に入れ、次に R^1 というように逆にすることもできる。

上記の式Ⅶの化合物は、式Ⅶの化合物のオレフィン結合とカルボニル基の両方を還元するより強い還元剤を用いることによって直接式Ⅰの化合物に変換することもできる：



好適な還元条件には例えば昇温、昇圧で水素添加触媒(例えば約25℃から約100℃、20~100気圧でラネーニッケル)が含まれる。このような還元はエタノールのような不活性溶媒中で行なうことができる。

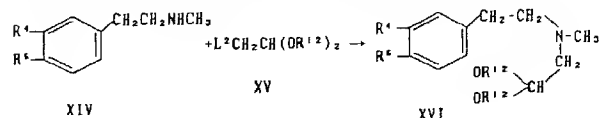
B. R^2 が CH_3 である式Ⅰの化合物を製造するために、式Ⅺの化合物を還元し、式Ⅲの化合物を得る：



(式中、Rはメチル、エチル、フェニルのようなアルキルまたはアリール基である)

好適な還元剤(例えばLiAlH₄など)は、好適な溶媒中(例えばエーテル、THFなど)、0℃から反応混合物の還流温度までの温度で使用することができる。

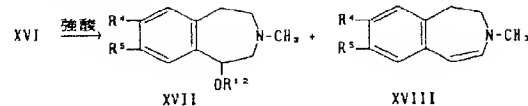
式XIIの化合物は、種々の異なる方法で製造されうる。例えば、化合物XIVを化合物XVと反応させ、化合物XVIを製造する：



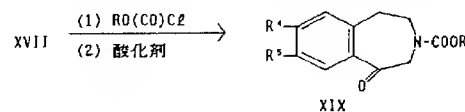
式XV中、L²は好適な脱離基(Cl, Br, I, トシルオキシ, メタンスルフォニルオキシなど)を表わし、そしてR¹²はアルキルを表わす。エーテル、CH₂Cl₂, CHCl₃などの不活性溶媒を用いる。

式XVIの化合物を、HCl, CF₃SO₃Hなどの強酸で環化させ、式XVIIおよびXVIIIの化合物を製造する(化合物XVIIIも、以下により詳細に記載される本発明の工程Dにより製造される式Iの

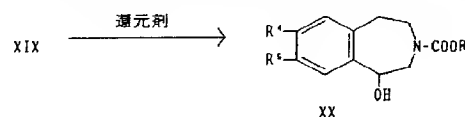
最終化合物である)：



式XVIIの化合物を分離し、式R¹O⁺C(=O)C(=O)R²の化合物と反応させ、次いで硝酸アルミニウムセリウムおよび臭素酸ナトリウムのような酸化剤と反応させ、式XIXの化合物を製造する：

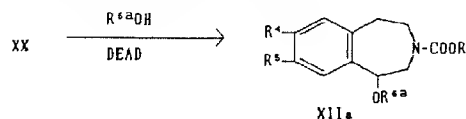


式XIXの化合物のカルボニル基を好適な還元剤(例えばNaBH₄)で還元し、式XXの化合物を製造することができる：

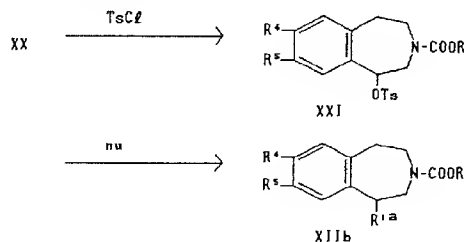


式XXの化合物を式XIa(ここで、R¹はOR^{1a}であり、R^{1a}はフェニル、置換フェニルまたはナフチルであり、そしてR²はHである)の化合物に変換するために、式XXの化合物をジエ

チルアゾジカルボキシレート(DEAD)の存在下で式R^{1a}OHの化合物と反応させる：

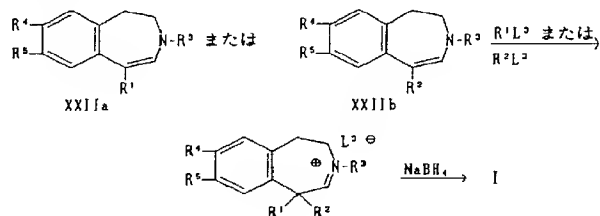


式XXの化合物を式XIb(ここで、R²はHであり、R¹はR^{1a}でありそしてR^{1a}はOR^{1a}以外のR¹である)の化合物に変換するために、式XXの化合物をトシルクロリド(TsCl)のようなスルホニルクロリドと反応させ、式XXIの化合物を形成する。次いで式XXIの化合物をR^{1a}基の前駆体である(例えばメチルアミンのようなHN(R^{1a})₂, メタノール, エタノールまたはベンジルアルコールのようなアルカノール, メタンチオールのようなチオール, NaCNのようなシアニドなど)好適な求核剤(nu)と反応させ、式XIbの化合物を得る：



式XIaおよびXIbの化合物を式XI(ここで、R²はHではない)の化合物に変換するために、先の2段落に記載した反応を好適な求核剤で繰り返す、所望のR²基を得る。また、R¹とR²基の付加を逆に行うことができる。

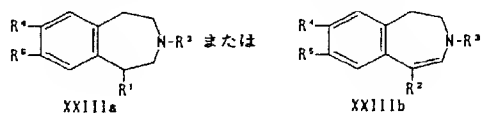
C. 式XIaまたはXIb化合物をそれぞれ、R²L²またはR¹L²と反応させ、次いで0℃から還流温度までの温度で低級アルコールのような不活性媒体中NaBH₄のような好適な水素添加剤と反応させ、式Iの化合物を得る：



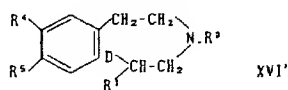
(式中、L²はハロ酸またはスルホン酸に由来するような脱離基(例えばBr, トシルオキシ, Clなど)を表わす。)

式XIaまたはXIbの化合物は、式XVIIの化合物をそれぞれ好適な親電子試薬R¹L²またはR²L²(ここでL²は上記定義の通りである)と反応させることによって製造することができる。好適な親電子試薬は、例えばベンジルプロミドを含む。この反応はアセトニトリルのような不活性溶媒中で、炭酸カリウムのような塩基の存在下で実施されうる。

他の方法、工程E(この方法は、式XXIIIaまたはXXIIIbの化合物を製造することを望む場合である)によって、式XXIIaおよびXXIIbの化合物のオレフィン二重結合は、当分野で慣用の技術(例えば、0℃から反応混合物の還流温度までの温度で不活性溶液中、例えば酢酸などのカルボン酸の存在下でホウ水素化ナトリウムで処理する)によって飽和され得る。



D. 一般式Iの化合物も一般式XVI'の化合物



(式中、Dはアゼピン環の形成でDHとして脱離され得る反応基である)の分子内縮合によって製造することができる。代表的には、Dはヒドロキシ、置換されたヒドロキシ基、特にアルコキシ、塩素または臭素のようなハロゲン、または-O-トシルまたは-O-メシル基のようなスルホン酸エステルである。縮合は、一般式XVI'の化合物を0℃から反応混合物の還流温度までの温度で不活性溶液中、HCl、CF₃SO₃Hのような強酸で処理し、次いで所望の式Iの化合物を単離することによって

1. 保護すべき基	2. 保護された基
-COOH	-COOアルキル、-COOベンジル、-COOフェニル
>NH	>N-CO ₂ アルキル、>N-CO ₂ ベンジル、 >N-CO ₂ CH ₂ CCl ₃
>C=O	
-OH	-OCH ₃
-NH ₂	

もちろん、当分野でよく知られた他の保護基も使用し得る。反応後、保護基は標準方法により除去される。

また、式I中のR¹, R², R³, R⁴およびR⁵基は、その化合物を合成する出発物質を選択することにより、あるいは式Iの化合物を適当な試薬と反応させその置換基を他のR¹, R², R³, R⁴またはR⁵基に変換させることにより、いろいろに変えることができる。

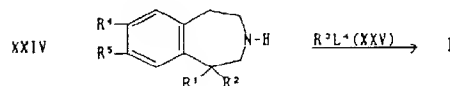
式Iの化合物の有用性は、抗精神作用および抗うつ作用を示すように考案された試験法によって示され得る。

ラットにおける条件付け回避の抑制

臨床上有効な抗精神病薬は、逃避応答を遅らせない用量で試行回避行動を抑制することが知られている[Ann. N. Y.

好適に遂行することができる。

仕上げの段階として、式XXIVの化合物を式XXVの化合物と反応させ、式Iの化合物を製造する：



(式中、L^{*}はBr、トシルオキシ、Clなどの脱離基である。)上記式XXIVの化合物は、例えば式XIIの化合物を塩基(例えば水性またはアルコール性KOHまたはNaOH)のような加水分解剤で処理することによって製造されうる。

上記方法A-Eにおいて、反応の間中ある種のR¹, R², R³, R⁴およびR⁵基を保護することが往々にして望ましくかつ/また必要である。慣用の保護基を使用することができる。例えば、次の表の1欄に記載の基は2欄に示すように保護することができる：

Aead. Sci., 66, 740(1957)を参照]。一連の実験は、ラットにおける条件付け回避応答(CAR)を抑制する本発明化合物の効力を評価するために行った。

物質および方法

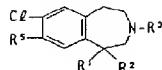
ラットは10秒のフットショック(0.6mA)を回避するために、5秒のトーン(音)に反応して実験室の格子床から17.15cm(6.75インチ)上に配置された台の上にジャンプすることが必要であった。それぞれの実験期間は30秒の間隔をおいた20回のこのような試行から成っていた。正しいCARはラットが(フットショックに先立って)トーンのしている間に台の上にジャンプするときに記録される。逃避応答はラットがショックの間に台の上にジャンプするときに記録される。応答失敗は10秒のショック期間中における逃避応答の欠如として定義される。

1群6~8匹のラット数群は2日間連続して訓練した(全部で40回の試行)。2日目に基準(20回の試行のうち16回またはそれ以上の正しいCAR)に達したラットは、3日目に試験薬物またはビヒクルのいずれかで処理した。CARの抑制は薬物処理ラットとビヒクル処理ラットの行動を比較することによりスチューデントt-テストを使って統計学的に分析した。各薬物に対する最小有効量(MED)は回避応答を有意に(P<0.05)減少させた最低の試験用量として定義される。

結果

上記方法によって試験した代表的な本発明化合物は、以下の表1のような条件づきの回避応答の用量相関特別封鎖を示した：

表 1



化合物 No.	R ⁵	R ¹	R ²	R ²	ラットCAR	
					(mg/kg)sc	(mg/kg)po
1	H ₀ -	-OCH ₃	-H	-CH ₃	1	>30
2	H ₀ -	-OC ₂ H ₅	-H	-CH ₃	1	>30
3	H ₀ -	-SC ₂ H ₅	-H	-H	<10	-
4	H ₀ -	-OPh*	-H	-CH ₃	-	10
5	H ₀	-SPh*	-H	-CH ₃	>30	>30
6	H ₀	1-ピペリ ジニル	-H	-CH ₃	3	30
7	H ₀	1-イミダ ゾリル	-H	-CH ₃	>10	>30
8	H ₀	シクロ ヘキシル	-H	-CH ₃	≤1	30
9	H ₀	OCH ₂ CF ₃	-H	-CH ₃	1	>30
10	H ₀	OCH ₂ C ₆ H ₅	-H	-CH ₃	3	>30
11	H ₀	O(CH ₂) ₂ Ph	-H	-CH ₃	1	>30
12	H ₀	シクロ ペンチル	-H	-CH ₃	1	>30
13	H ₀	1-ピロリル	-H	-CH ₃	0.3	>30
14	H ₀	アリル	-H	-CH ₃	0.1	>30
15	R ₀	-(CH ₂) ₄ -	-H	-CH ₃	1	>30
16	EtOCO ₂	シクロヘキ シル	-H	-CH ₃	<3	>30
17	i-PrCO ₂	アリル	-H	-CH ₃	0.3	>30
18	MeOCH ₂ CO ₂	アリル	-H	-CH ₃	<0.3	100
19	CH ₃ CO ₂	3,3-ジメ -2-アリル	-H	-CH ₃	<1	>30
20	POM**	アリル	-H	-CH ₃	0.1	>30

*Ph = フェニル

**POM = t-Bu-COO-CH₂O-

総合的阻害検定

神経組織に再現性のある生理学的変化をもたらし得る多くの化合物は、1つまたはそれ以上のレセプター部位に結合することによって作動すると考えられる。標的器官または組織のホモジネートを使用するin vitro試験において、これらのレセプター部位と強く相互作用する化合物は、in vivo投与したときに類似の性質を示すことが期待され、それ故に可能性のある治療剤および/または診断剤としての継続的研究用の対象化合物となり得る。

レセプター部位への化合物のin vitro結合は、結合特異性および利用可能な部位の飽和度により証明される。結合の性状決定のための方法論およびそのデータの解釈はビラード

(Billard)ら、*Life Sciences* 35, 1885 (1984)に記載されており、その中でドパミンD-1レセプターへのベンゾアゼピン(R)-(+) - 8-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-3-メチル-5-フェニル-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール半マレエート(SCH23390)の結合が明らかにされている。

物質および方法

トリチウム(三重水素)化SCH23390およびトリチウム化スピベロン(強力なD-2リガンド)はビラードらの上記文献に記載の如く製造し、必要に応じて0.05Mトリス緩衝液(pH7.4)で段階的に希釈した。本発明化合物は必要に応じて0.05Mトリス緩衝液(pH7.4)で希釈した。

組織の調製

は次式:

$$Ki = IC_{50} / (1 + ([L] / K_D))$$

(式中IC₅₀=特異的に結合した³H-SCH23390の50%を置換するのに要する試験薬物の濃度、[L]=検定で使用する放射性リガンドの濃度、およびK_D=解離定数)

で表される関係を用いて、ビラードらの上記文献に記載されるようにして決定した。

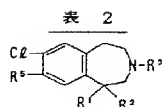
結 果

一連の本発明化合物に対する上記検定より求めた阻害定数(Ki)は以下の表2に示す通りである。

マサチューセッツ州チャールス・リバー・フリーディング・ラボラトリーズから入手した雄スブラグーダウレー系ラット(体重200~250g)は脳の組織を得るために使用された。ラットは人道的に殺し、それらの脳を摘出して氷上に置いた。線条組織を切除し、アールし、そして氷冷した50mMトリス緩衝液(pH7.4)100倍容量(m/v)中25℃でホモジナイズした(ブリンクマン・ポリトロン、10秒)。ホモジネートは20,000×gで10分間遠心した。得られた沈殿物をトリス緩衝液中で再度ホモジナイズし、再度遠心した。最終沈殿物は120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl₂および1mM MgCl₂を含む50mMトリス緩衝液(pH7.4)中に再懸濁した。

検 定

4mg/mlメチルセルロース、トリス緩衝液に溶解した³H-SCH23390の溶液100μl(最終反応混合物濃度=0.3nM)またはトリス緩衝液に溶解した³H-スピベロンの溶液100μl(最終濃度=0.2nM)、および組織懸濁液800μl(約3mg/検定)を含む0.05Mトリス緩衝液(pH7.4)中にいろいろな濃度で溶解または懸濁した個々の試験化合物100μlをポリプロピレン製インキュベーション管に加えた。その管を37℃で15分間インキュベーションし、ワットマンGF/Bフィルターを通して速やかに真空ろ過し、その後氷冷した50mMトリス緩衝液(pH7.4)4mlで4回洗浄した。フィルターをシンチレーションバイアルに移し、シンチラント(シントゾル、アイソラブ社製)10mlを用いて25℃で16時間平衡化し、そして液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。Ki値



			Ki (nM)		
			対		
R ²	R ³	R ¹	R ²	³ H-SCH 23390	³ H-スピベ ロン
HO-	-CH ₃	-OCH ₃	-H	54	5600
HO-	-CH ₃	-OC ₂ H ₅	-H	34	7720
HO-	-CH ₃	-SC ₂ H ₅	-H	33	2612
HO-	-H	-SC ₂ H ₅	-H	380	6500
HO-	-CH ₃	=CHPh*	-	73	705
HO-	-CH ₃	-OPh*	-H	83	610
HO-	-CH ₃	-SPH*	-H	33	402
HO-	-CH ₃	1-ピベリ ジニル	-H	64	7500
HO-	-CH ₃	シクロヘ キシル	-H	10	570
HO-	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ N(CH ₂) ₂	-H	1100	>100,000
HO-	-CH ₃	シクロヘキ シロオキシ	-H	38	10,000
HO-	-CH ₃	2-シクロヘ キセニル	-H	1.1	135
HO-	-CH ₃	OC ₂ H ₅ CF ₃	-H	59	14,900
HO-	-CH ₃	OC ₂ H ₅ C ₆ H ₅	-H	30	2300
HO-	-CH ₃	O(CH ₂) ₂ Ph	-H	8	1020
HO-	-CH ₃	シクロペ ンチル	-H	21	1538
HO-	-CH ₃	1-ピロリル	-H	11	16,100
HO-	-CH ₃	アリル	-H	6	170
HO-	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-H	19	860
EtOCO ₂	-CH ₃	シクロヘ キシル	-H	133	3334
i-PrCO ₂	-CH ₃	アリル	-H	84	3447
MeOCH ₂ CO ₂	-CH ₃	アリル	-H	10.3	566
CH ₃ CO ₂	-CH ₃	3,3-ジMe-2- アリル	-H	17	955
POM**	-CH ₃	アリル	-H	240	2620

* Ph = フェニル

** POM = t-Bu-COO-CH₂O-

* Ph = フェニル
** POM = t-Bu*COO*CH₂O-

れる)を求める。ED₅₀および95%信頼限界はプロビット分析により算定される。

ラットの殺ネズミ行動に対する作用

ラットにおける殺ネズミ(マウス殺害)行動の阻止は、薬物の抗うつ活性を評価する尺度として使用される[Int. J. Neuropharmacol. 5:405~411(1966)を参照されたい]。方法および物質

1群5匹のラット数群に試験薬物を腹腔内投与し、30分後と60分後に殺ネズミ行動の存在について試験する。これらの時点の両方で得られたデータを使用してそれぞれの処理群の阻止パーセントを算定し、また用量-応答データを使用してそれぞれのED₅₀を求める。ED₅₀は50%の処理ラットの殺ネズミ行動を阻止する用量として定義され、プロビット分析を用いて算定される。

式Iの化合物の鎮痛作用および痛覚脱失法は以下で述べるマウスの酢酸よじり運動(writhing)試験により例示される。

マウスによる酢酸よじり運動試験

酢酸の腹腔内注射により誘発されたよじり運動の阻止は、抗侵害受容薬物(痛覚の認識または伝達を防止する薬物)のスクリーニングのために確立された動物実験モデルである。ヘンダーショット(Hendershot)ら, J. Pharmacol. Exp. Therap. 125:237(1957)およびコスター(Koster)ら, Fed. Proc. 18:412(1959)を参照されたい。

方法および物質

試験すべき化合物は水性0.4%メチルセルローススピキル中に

SCH23390を用いた競合的結合検定におけるこれらの化合物の比較的小さいKi値は、式Iの化合物がD-1レセプター部位に強く結合することを示している。D-2レセプター部位(スピベロンが高度に選択的である)の比較的高いKi値は、本発明化合物がこのレセプター部位に特異的に結合しないことを示している。

本発明の抗うつ作用は、例えば以下で論ずるようなマウスのテトラベナジン(TBZ)誘導下垂症に対する化合物の作用を測定する試験法、またはラットの殺ネズミ活性(muricide activity)に対する化合物の作用を測定する試験法により確認される。

抗うつ剤としての可能性

マウスのテトラベナジン(TBZ)誘導下垂症に対する作用

臨床上有効な抗うつ剤はマウスのTBZ誘導下垂症を阻止することが知られている[精神身体医療(Psychosomatic Medicine), ノジン(Nodine)およびモイヤー(Moyer)編集, リー(Lee)およびフェビガー(Febiger), フィラデルフィア, 1962, p. 683~690を参照されたい]。この試験における活性を使用して、ヒトの場合の抗うつ活性を予測することができる。

物質および方法

1群5匹のマウス数群に試験薬物を投与し、30分後にテトラベナジン30mg/kgを腹腔内注射する。30分後下垂症の程度を評価する。それぞれの処理群の阻止パーセントを使用してED₅₀(50%のマウスの下垂症を抑制する用量として定義さ

溶解または懸濁する。経口投与の場合は、体重1kg当たり20mlの全容量で所定重量の化合物を投与するように投与量を調製する。皮下または腹腔内投与の場合は、体重1kg当たり10mlの容量で所定重量の化合物を投与するように投与量を調製する。

試験法はヘンダーショットらの上記文献に記載されたものであるが、但しフェニルキノンの代わりに酢酸を使用する。1群5匹の雄C.F.1マウス(体重20~26g)数群に試験薬物を経口投与し、15分後0.6%酢酸水溶液(10mg/kg)を注射する。マウスを大きな観察用ビーカーに入れ、そして酢酸注射の3分後に開始して、各動物のよじり運動の回数を10分間にわたって数える。よじり運動は一連の背の弓なり、骨盤の回転および後足の伸展として定義される。初期スクリーニングは30mg/kgの投与量を用いて行われる。この用量が対照と比較してよじり運動の回数を50%以上減少させる場合、動物は保護されたと見なされ、用量応答曲線をより低い用量の対数列を用いて作成し、そしてED₅₀を内挿法により求める。

毒性については、本発明化合物は治療量で無毒性である。

式Iの化合物から薬剤組成物を調製するために、薬学的に受容される不活性担体が活性化合物と混合される。薬学的に受容される担体は固体または液体のいずれかであり得る。固体製剤には粉剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシエ剤および坐剤が含まれる。固体の担体は希釈剤、風味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤または錠剤崩壊剤としても作用する1種以上の物質であり得る。それはまたカプセル化材料であってもよい。粉剤の場合、担体は微粉状の活性化合物と混合した

微粉固体である。錠剤の場合、活性化化合物を必要な結合特性を持つ担体と適切な割合で混合し、所望の形状および寸法に圧縮成形する。粉剤および錠剤は、活性化化合物の力価、所期の使用者の大きさおよび年齢および特別な治療に必要とされる投与量範囲により活性化化合物5〜約70%を含有することが好ましい。適切な固形担体は炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ショ糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、でん粉、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ろう、ココア脂および製薬工業において代表的に使用される他の物質である。“製剤”という語は封入材料を担体として含み、カプセル剤を形成した活性化化合物の配合物であって、活性化化合物(他の担体を含むかまたは含まない)が担体により包囲され、従ってこれが付随するものも包含するものとする。同様にカシェ剤も含まれる。錠剤、粉剤、カシェ剤およびカプセル剤は経口投与に適した固形投与剤形として使用できる。

坐剤を製造するには、脂肪酸グリセリドまたはココア脂の混合物のような低融点ろうを初めに溶解し、そして活性成分を攪拌によって均一にその中に分散させる。次いで溶解均一混合物を手ごろな大きさの型に流し込み、放冷し、それによって固化する。

液体製剤には溶液剤、懸濁剤および乳剤が含まれる。1つの例として非経口注射用の水溶液剤または水-アロビレングリコール溶液剤を挙げることができる。液体製剤はまた水性ポリエチレングリコール溶液中の溶液に形成することができる。経口

使用に好適な水性溶液は水に活性化化合物を加え、そして好適な着色剤、着香剤、安定剤、甘味剤、溶解剤および濃稠化剤を添加することによって製造することができる。経口使用に好適な懸濁剤は、粘性物質(即ち、天然または合成のゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび他のよく知られた懸濁剤を含む水中によく粉砕された活性化化合物を分散することによって製造することができる。

また、使用直前に経口または非経口投与用の液体製剤に変換することを目的とした固体製剤も含まれる。この種の液体製剤には溶液剤、懸濁剤および乳剤が含まれる。これらの特定の固体製剤は最も有利には単位剤形で提供され、単一の液体投与単位を調製するためにそのまま使用される。

本発明はまた経皮的デリバリー(必ずしもこれに限定されない)を含む別のデリバリーシステムを包含する。経皮的組成物はクリーム剤、ローション剤および/またはエマルジョンの形をとることができ、そしてこの目的のために当分野で慣例的なマトリックスまたは貯蔵所タイプの経皮パッチ中にその組成物が内包される。

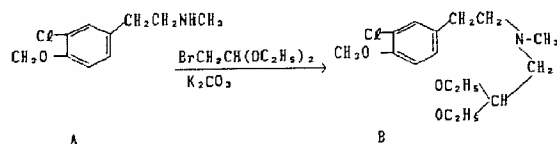
好ましくは、薬学的製剤は単位剤形である。このような剤形では、その製剤は適量の活性成分を含む単位用量に再分割される。単位剤形は包装製剤であり得、その包装品は離散量の製剤(例えば小包装錠剤、カプセル剤およびバイアルやアンブル中の粉剤)を含む。単位剤形はまたカプセル剤、カシェ剤または錠剤それ自体であってもよく、またそれは包装形態中のこれらのいずれかの適当数であり得る。

単位投与製剤中の活性化化合物の量は、個々の適用法、活性成分の効力および意図する治療により1mg〜100mgの間で変化し、調節される。これは約0.02〜2.0mg/kgの用量に相当し、この用量は1日当たり1〜3回に分割して投与される。本発明組成物は所望により他の治療剤を含むこともできる。

投与量は患者の必要条件、治療すべき症状の程度、および使用する特定化合物に応じて変化する。それぞれの場合における適切な投与量の決定は医療分野にいる者の技術の範囲内である。便宜上、1日の全投与量は分割してその日のうちに少しずつ投与することができ、また連続的デリバリーをもたらす手段により投与することもできる。

ここに記載の本発明は以下の実施例により例示されるが、これらの実施例は本発明の範囲を制限するものと解釈されるべきでない。本願発明の範囲内で別の機構経路および類似の構造が当分野で習熟した者には明らかであるだろう。

製造例1

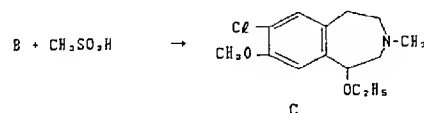


上記式Aの化合物30.0g、ブROMOアセトアルデヒドジエチルアセタール32.8g、無水K₂CO₃ 50gおよび乾燥ジメチルホルムアミド(DMF)150mlの混合物を攪拌し、そして窒素下

120℃に加熱した。2時間後、溶液をろ過し、ろ液を水に注いだ。混合物をエーテル200mlで2回抽出し、合わせたエーテル層をブラインで洗い、乾燥濃縮し、油状物を得た(38.4g)。薄層クロマトグラフィーは上記式Bの化合物を単一の主スポットとして示した。R_f=0.73(CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH=1000:40:3で展開)

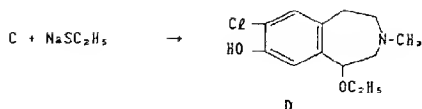
実施例1

工程A



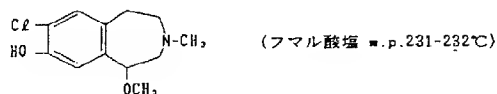
製造例1で記載したようにして製造した式Bの化合物B(3.4g)を氷浴温度でメタンスルホン酸10mlと混合し、得られる溶液を70℃に加熱した。2時間後、得られる溶液を過剰の冷飽和NaHCO₃溶液に注いだ。混合物をエーテルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥濃縮し、油状物を得た(2.7g)。生成物をエーテルに溶解し、わずかに過剰のエーテル性HClで処理した。黄色のガムを分離し、結晶化した。固形物を回収し、2-ブタノンからの再結晶により上記式Cの化合物を塩酸塩として得た。

工程B



ジメチルホルムアミド 20 ml 中実施例 1 A で製造した式 C の化合物 (750 mg) を鉱油 (490 mg) 中 60% 水素化ナトリウムとジメチルホルムアミド 20 ml 中エタントール (0.9 ml) から調製した溶液に滴加した。得られる混合物を 130℃ で 10 時間加熱し、水に注ぎ、エーテル抽出した。次いで水性層を HCl で pH 1 に酸性化した。水性層を再び固体 NaHCO₃ で塩基性となし、沈殿した油状物を酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮して油状物を得た。それをエーテル中に溶解し、エーテル性 HCl で処理した。沈殿した塩をデカンテーションにより分離し、アセトンから再結晶し、上記式 D の化合物を塩酸塩として得た。m. p. 235 ~ 236℃。

基本的に実施例 1 に記載したのと同じ方法を用い、適当なプロモアセトアルデヒドのジメチルアセタールを用い、下記の 5-アルコキシベンゾアゼピン-7-オールを製造した：

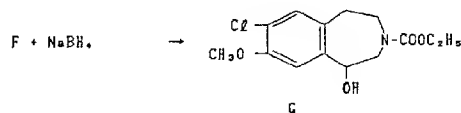


ナトリウム 8.45 g の溶液で処理した。2 層混合物を 24 時間還流撹拌した。

冷却された混合物を水 250 ml で希釈し、エーテル 250 ml で 2 回抽出した。エーテル層をブラインで洗浄し、乾燥濃縮しガムを得た。エーテル/石油エーテルによる粉末化を行ない式 F の化合物をブリズムとして得た (6.0 g)。m. p. 134 ~ 135℃。

実施例 2

工程 A

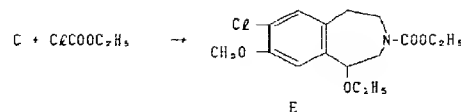


上記式 F の化合物 (1.0 g) (製造例 2 B に記載したようにして製造、ここで R' は R² と一緒になってカルボニルを表わす) を無水エタノール 20 ml 中に懸濁し、撹拌しながら 40℃ に水素化ナトリウム 1.40 mg で処理した。混合物を 40℃ にあたため、5% HCl 10 ml と水 10 g を加えた後、20 分間撹拌した。さらに 30 分撹拌後、固体生成物をろ過し、乾燥して上記式 G の化合物 930 mg を得た。m. p. 143 ~ 144℃。

工程 B

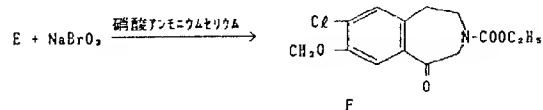
製造例 2

工程 A

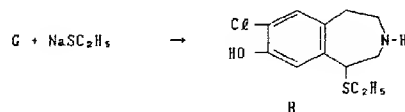


ベンゼン 250 ml 中上記式 C の化合物 (19.5 g) の溶液をエーテルクロロホルム 20.7 ml で還流した。得られる溶液を 3 時間加熱還流し、次いで真空中溶媒を除去し、残留物をエーテルと 5% HCl の間で分配した。エーテル層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥濃縮し黒っぽいガムを得た。これを石油エーテルに溶解し、Darco と Florisil で処理し、ろ過した。ろ液を濃縮し黄色油状物 (16.9 g) を得た。薄層クロマトグラフィーは単一スポットとして上記式 E の化合物を示した。Rf = 0.46 (ヘキサン/酢酸エチル = 2:1)

工程 B

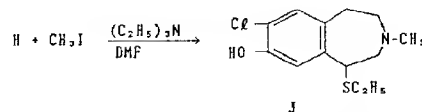


上記式 E の化合物 (16.9 g) をアセトニトリル 175 ml 中に溶解し、水 75 ml 中硝酸アンモニウムセリウム 54.8 mg と臭素酸



乾燥ジメチルホルムアミド 10 ml 中上記式 G の化合物 0.45 g の溶液を、ジメチルホルムアミド 10 ml 中エタントール 0.56 ml と 60% NaH/鉱油 287 mg から製造したナトリウムチオエトキシド溶液に加えた。得られる溶液を 125℃ で一晩加熱した。それを水に注ぎ、エーテルで抽出した。水性層を pH 1 に酸性化し、固体 NaHCO₃ で再び塩基性にした。油状生成物を酢酸エチルで抽出し、溶液を蒸発し、上記式 H の化合物を粗生成物として得た (0.4 g)。この化合物をわずかに過剰のエーテル性 HCl でエーテル性溶液を処理しその塩酸塩に変換した。得られる塩をろ過し、真空中で乾燥し白色非晶質固体を製造した。

実施例 3



実施例 2 に記載したようにして製造した式 H の化合物 (0.4 g) を、ジメチルホルムアミド 5 ml 中に溶解し、トリエチルアミン

0.2mlを加え、次いでヨウ化メチル0.093mlを加えた。得られる混合物を室温で一晩放置し、その後それを水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、乾燥濃縮し油状物を得た。この物質(250mg)を $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ -1000:50:3で溶出するメルクシリカゲル60-Gによるクロマトグラフィーを行った。一成分(TLC均一物(Rf=0.69,同一溶媒系)が得られ(105mg)、それをエーテルに溶解し、マレイン酸45mgのエーテル性溶液で処理した。沈殿した固体をろ過し、真空中で乾燥し、上記式Jの化合物88mgをマレイン酸塩として得た。

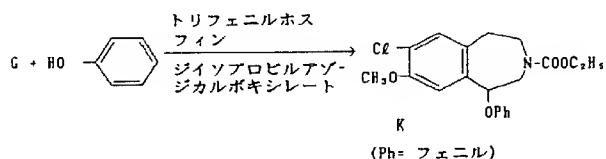
$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{SCl}$, $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$ としての分析:

計算値: C, 52.64; H, 5.72; N, 3.61

実測値: C, 52.14; H, 5.60; N, 3.46

FAB 質量スペクトル $m/e + 1 = 272$

製造例4

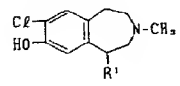


トリフェニルホスフィン(0.57g)とフェノール(0.21g)を、ベンゼン30ml中、実施例2Aに記載したようにして製造した式Gの化合物(0.6g)の溶液に添加した。この溶液に別のベンゼン10ml中ジイソプロピルアゾカルボキシレート(0.433ml)の

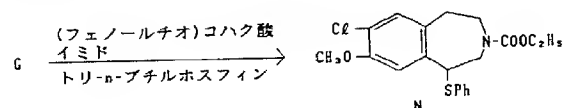
ジメチルホルムアミド10ml中上記式Lの化合物(350mg)の溶液をジメチルホルムアミド5ml中エタンチオール0.408mlと50%NaOH/鉱油分散液132mgから製造したナトリウムチオエトキシドの溶液に滴加した。得られる混合物を窒素雰囲気下100℃で3時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を水とエーテル間で分配し、上記式Mの化合物を得た。m.p. 166~168℃。

製造例4で用いたフェノールの代わりに下記表3の第1欄に記載した置換フェノールを用い、基本的に製造例4と実施例4に記載したのと同じ方法により、表3の第2欄に列記した化合物を製造した:

表 3
生成物

	
フェノール	R' =

製造例5



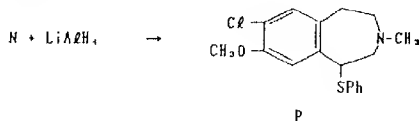
ベンゼン(10ml)中トリ-n-ブチルホスフィン(0.485g, 2.4ミリモル)の撹拌溶液に、一部に固体N-(フェニルチオ)コハク酸イミド(475mg, 2.4ミリモル)を加えた。得られる溶液を周

置温度で5分間攪拌し、次いで実施例2Aに記載したようにして製造した式Gの化合物(554mg, 1.8ミリモル)を一度に全部加えた。混合物を周囲温度で12時間攪拌した。トリ-n-ブチルホスフィン0.2mlをさらに加え、さらに2時間攪拌した。

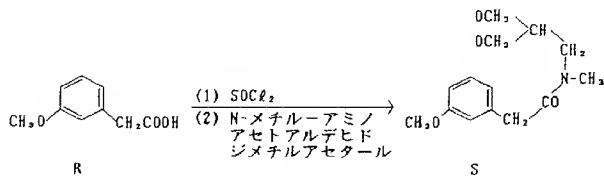
得られる混合物を濃縮乾燥し、水およびエーテル/ヘキサン1:1を加えた。有機相をブラインで洗浄し、乾燥濃縮し、ガムを得た(0.8g)。このガムをメルクシリカゲルG約8.0gでクロマトグラフィーを行った。溶出はヘキサン、次にヘキサン/酢酸エチル1:4で行い、上記式Nの化合物0.6gを得た。これをNMRとTLCで分析した。{Rf=0.3(酢酸エチル/ヘキサン1:3)}

実施例5

工程A



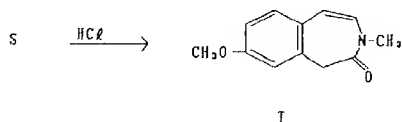
エーテル20ml中製造例5で製造し、クロマトグラフィーした式Nの化合物(0.55g, 1.4ミリモル)をエーテル20ml中氷冷した水素化リチウムアルミニウム70mgのスラリー(1.8ミリモル)に加えた。濁った溶液を周囲温度で約50時間攪拌した。エーテル中LiAlH₄ 40mgをさらに加えた。30分後、TLCで反応は完全に終了していることが認められた。冷10



塩化チオニルを乾燥ジクロロメタン100ml中上記式Rの酸64.0gの溶液を攪拌しながら滴加した。混合物を3時間以上室温で攪拌し、緩やかに還流しながら2時間蒸気浴上で加熱した。低沸点物質(溶媒および過剰のSOCl₂)を真空下約50℃で留去した。残留物を2時間以上室温で真空下乾燥した。

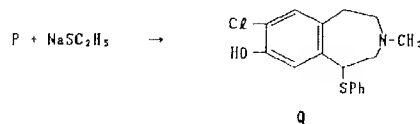
製造された濃縮酸クロリドをCH₂Cl₂ 120mlに溶解し、次いで塩化メチレン350ml中トリエチルアミン80ml(50%過剰)とN-メチルアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール50mlの攪拌溶液に20~25℃で時々冷却しながら1.5時間で滴加した。混合物を室温で1時間以上攪拌した。反応混合物を水500mlで2回抽出し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し次いで乾燥するまで回転エバポレーターで蒸留し、粘性シロップとして上記式Sの化合物約100gを得た。

工程B



%NaOHを固体が溶解するまで加えた。水性層を分離し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗い、乾燥濃縮し、上記式Pの化合物をガムとして得た(0.427g)。

工程B



DMF 5ml中上記式Pの化合物(0.42g, 1.25ミリモル)をナトリウムチオエトキシドの溶液(10ml DMF中エタンチオール0.185ml(2.5ミリモル)と油中60%NaH 100mg(2.5ミリモル)から調製)に加え、そして澄明な溶液を100~110℃で約32時間攪拌した。チオエトキシドナトリウム2.5ミリモル(上記のようにして調製)をさらに加え、反応混合物を、TLCでほとんど反応が完了するのが認められるさらに3時間加熱した。

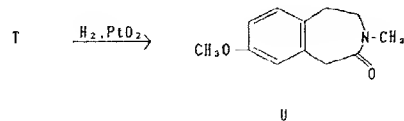
混合物を水に注ぎヘキサンで抽出した。塩基性水性溶液を5%HClでpH1に酸性化し、ヘキサンで再び抽出した。酸性相を固体NaHCO₃で塩基性にし、酢酸エチルで抽出し、油状生成物400mgを得た。放置しておく、物質が結晶化した。固体をエーテル/石油エーテルから再結晶し、上記式Qの化合物170mgを製造した。m. p. 158~160℃。

製造例6

工程A

粘性シロップを少しずつ濃塩酸500ml(予め水浴中で冷却)に冷却攪拌しながら(氷浴)加えた。これを酢酸500mlでさらに希釈した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷と水8ℓに攪拌しながら30分かけて注いだ。ガム状固体をろ取し、水で洗浄した。ろ液をCH₂Cl₂ 1ℓで抽出し、回転エバポレーターで乾燥した。その残留物と湿潤ガム状固体を合わせ、エーテル700mlに再溶解した。エーテルを水300mlで2回抽出し、K₂CO₃で乾燥し、チャコールで処理し、ろ過し、次いで回転エバポレーターで乾燥し、播種すると結晶化し上記式Tの化合物が得られた粘性シロップ68.0gを得た。

工程C

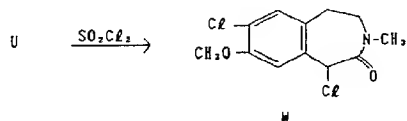


上記製造例6Bで製造した式Tの物質68.0gをエタノール600mlに溶解し、それを2等分し、各部分をPtO₂ 2.5gを用いH₂還元した。

触媒を除去した後、両ろ液を合わせ、TLCでチェックし、回転エバポレーターで乾燥した。残留物を播種し、冷酢酸エチル150mlと共に攪拌した。溶液を氷浴中で冷却し、ろ過し、固体を冷酢酸エチルで洗浄し、式Uの化合物約28.0gを得た。別々のバッチのこの物質約24.0gと12.0gを合わせ、沸騰酢酸エ

テル 100 ml に溶解した。混合物を冷蔵庫で冷却し、ろ過し、固体を酢酸で洗浄した。固体を室温で 1 時間乾燥し、式 U の化合物 22.50 g を得た、 $m.p.$ 104 ~ 105 °C。

工程 D



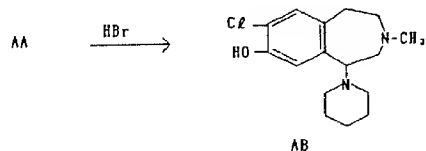
CH_2Cl_2 300 ml 中上記式 U の化合物の溶液に、 CH_2Cl_2 35 ml 中 SO_2Cl_2 15 ml の溶液を約 25 分間で加えた。反応混合物を 2.5 時間以上室温で攪拌し、攪拌しながら氷水 500 ml に注いだ。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し次いで回転エバポレーターで乾燥した。残留物を部分的に結晶した。混合物を酢酸エチル 40 ml で粉砕し、ろ過し、分離された固体を酢酸エチル 10 ml で洗浄し、式 W の化合物 13.90 g を得た、 $m.p.$ 162 ~ 164 °C。

ろ液を冷蔵庫で一晩置き、それからろ過し、低純度の式 W の化合物 1.20 g をさらに得た。

工程 E

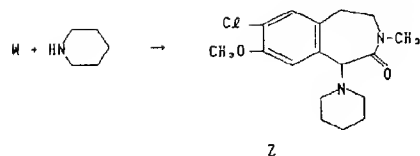
気浴上で 18 時間加熱還流した。混合物を蒸留し乾燥した。残留物を 4 N HCl 25 ml で注意して処理し、次いで蒸気浴で 30 分間攪拌しながら加熱した。混合物を冷却し、水 30 ml で希釈し、NaOH で塩基性にし、エーテル 50 ml で 2 回抽出した。エーテル層を合わせ、 K_2CO_3 で乾燥し、ろ過しそして次に回転エバポレーターで乾燥し油状シロップ約 2.0 g を得た。それを TLC 級シリカゲル 100 g のカラムを用い、 $CH_2Cl_2 / C_2H_5OH / NH_4OH$ (100 / 5 / 2) で溶出して精製した。所望の成分を含む分画を合わせ、次いで回転エバポレーターで乾燥し、上記式 AA の所望の物質約 540 mg を得た。

工程 B



水性 48 % HBr 10 ml 中上記式 AA の化合物 480 mg を 6.5 時間攪拌しながら 130 °C で加熱した。混合物を氷水 100 ml 中に注ぎ、pH を NaHCO₃ で約 8 に調整した。混合物を CH_2Cl_2 40 ml で 2 回抽出した。合わせた乾燥抽出物を回転エバポレーターで蒸発し橙色ガム状物質 290 mg を得た。それを TLC 級シリカゲル 30 mg を用い、 $CH_2Cl_2 / C_2H_5OH / NH_4OH$ (50 / 3 / 1) で溶出して精製した。所望の成分

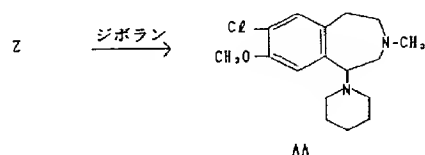
特表平 2-502723 (17)



DMF 10 ml 中 K_2CO_3 2.0 g と上記式 W の化合物 1.20 g の攪拌懸濁液にピペラジン 430 mg を加えた。混合物を室温で攪拌し、水 700 ml 中に攪拌しながら注いだ。ガム状固体をろ取した。この湿潤固体を CH_2Cl_2 50 ml に溶解し、 H_2O 50 ml で抽出した。有機層を分離し、 K_2CO_3 で乾燥し、ろ過し次いで回転エバポレーターで乾燥した。残留物をアセトニトリル (10 ml) から再結晶し、式 Z の化合物 700 mg を得た、 $m.p.$ 139 ~ 141 °C。

実施例 6

工程 A



THF 20 ml 中製造例 6 E に記載したようにして製造した式 Z の化合物 2.95 g の溶液と THF 中ジボラン 40 ml (1.06 M) を蒸

を含む分画を回転エバポレーターで蒸発した残留物をエーテル 30 ml 中に溶解し、ゆっくりと約 5 ml になるまで蒸発させた。製造された固体をろ過し、90 °C で 5 時間乾燥し、上記式 AA の化合物 75 mg を得た、 $m.p.$ 155 ~ 157 °C。

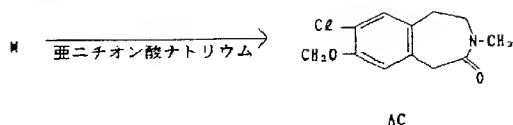
製造例 6 E のピペラジンの代わりに下記表 4 の第 1 欄に記載した反応体を用い、上記製造例 6 E と実施例 6 に記載したのと基本的に同一の方法で、表 4 の第 2 欄に記載した化合物も合成した。

表 4

生成物	
反応体	$R^1 =$
$H-N(CH_2)_5-N-CH_3$	$-N(CH_2)_5-N-CH_3$
$Li-C \equiv C-Ph^*$	$-C \equiv C-Ph^*$
$Li-C \equiv CH$	$-C \equiv CH$
CF_3CH_2OH	$-OCH_2CF_3$
* Ph = フェニル	

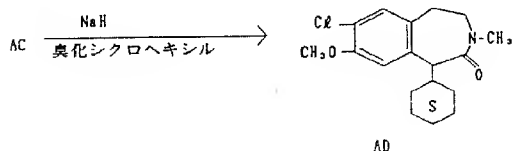
製造例 7

工程 A



DMF と水それぞれ 20 ml 中亜ニチオン酸ナトリウム 1.75 g、 NaHCO_3 4.0 g および製造例 6 D に記載したようにして製造した式 W の化合物 1.40 g の混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。水 200 ml を攪拌しながら添加した。混合物をろ過し、固体を分離し水で洗浄し、固体約 1.09 g を得た。これを、アセトニトリルから再結晶し、式 AC の所望の化合物少量を得た。m. p. 117~118℃。アセトニトリル再結晶からのろ液は、式 AC の精製化合物 950 mg 以下を与えた。

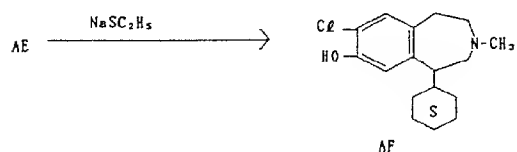
工程 B



窒素雰囲気下、NaH (876 mg, 60% 油分散液) を THF/DMF (10:1) 150 ml 中式 AC の化合物 (2.5 g) の溶液に室温で加

え、溶液を回転エバポレーターで 50~60℃ で留去し、残りの水性部分を氷水 100 ml で希釈した。混合物を 10% NaOH 溶液で約 pH 8 にし、 CH_2Cl_2 100 ml ずつで 2 回抽出した。合わせた抽出液を MgSO_4 で乾燥し、蒸留して、上記式 AE の化合物 1.26 g を油状物として得た。

工程 B



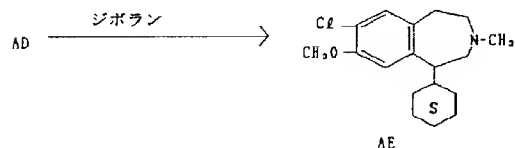
ジメチルホルムアミド (DMF) 6 ml 中上記式 AE のシクロヘキシル化合物 (1.2 g) の溶液を、エタノール 1.4 ml と鉍油中 60% 水素化ナトリウム 757 mg から調製したナトリウムチオエトキシドの溶液に加えた。反応混合物を油浴中 120℃ で 4 時間加熱し、冷却し、氷水 100 ml で希釈し、ヘキサン 50 ml で洗浄した。5% HCl を分離した水性層に加え、pH を 7.5~8 に調整した。混合物を CH_2Cl_2 200 ml ずつで 2 回抽出し、合わせた抽出物を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、蒸留して油状物を得た。これを高真空中で乾燥した。油状物を部分的に結晶化し、エーテル-石油エーテルから再結晶し、上記式 AF の生成物 454 mg を得た。m. p. 144~147℃。

上記製造例 7 B の臭化シクロヘキシルの代わりに下記表 5 の

えた。THF/DMF (10 ml) 中臭化シクロヘキシル (1.5 ml) の溶液を、滴下漏斗を用いて上記混合物に加えた。混合物を油浴で 80℃ に加熱した。2 時間後、反応は終了した。溶媒を回転エバポレーターで 40℃ で除去し (ポンプに連結)、残留物を氷水 200 ml で速やかに希釈した。得られる混合物を CH_2Cl_2 200 ml で抽出し、 CH_2Cl_2 抽出層を分離し、 MgSO_4 で乾燥した。 CH_2Cl_2 層を回転エバポレーターで蒸留して、非晶質固体 3 g を得た。これを、溶離剤として酢酸エチル/ヘキサン (40:60) を用いキーゼルゲル 60 G (Kieselgel 60 G) でクロマトグラフィーを行い、式 AD の生成物約 1.54 g を得た。

実施例 7

工程 A



製造例 7 B に記載したようにして製造した式 AD の化合物 (1.53 g)、乾燥 THF (50 ml) およびジボラン (THF 中 1 M 溶液 16 ml) を 2 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、 H_2O 5 ml を注意して加えた。溶媒を回転エバポレーターで約 30℃ で蒸留した。エタノール (100 ml) と 4 N HCl 25 ml を残留物に加え、この混合物を蒸気浴で 1.5 時間還流した。エタノ

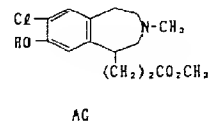
ールを回転エバポレーターで 50~60℃ で留去し、残りの水性部分を氷水 100 ml で希釈した。混合物を 10% NaOH 溶液で約 pH 8 にし、 CH_2Cl_2 100 ml ずつで 2 回抽出した。合わせた抽出液を MgSO_4 で乾燥し、蒸留して、上記式 AE の化合物 1.26 g を油状物として得た。

第 1 欄に記載した反応体を用い、製造例 7 B と実施例 7 に記載したのと基本的に同一の方法で、表 5 の第 2 欄に記載した化合物も合成した。

表 5

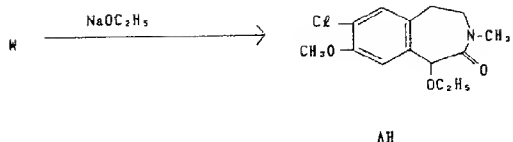
反応体	R ¹	m.p.
$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3, \text{N}(\text{CH}_3)_2$		145-160℃ (2HCl)
		170-190℃ (HCl)

製造例 7 B の方法において臭化シクロヘキシルの代わりに $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$ を用い、製造例 7 B と実施例 7 に記載したのと基本的に同一の方法で、下記の化合物 AG も製造することができる。



製造例 8

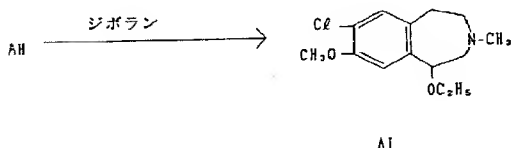
特表平2-502723(19)



無水エタノール30ml中ナトリウムエトキシドの溶液を、ナトリウム253mgを用いて調製し、製造例6Dに記載したようにして製造した式Wの化合物(2.75g)をその溶液に加え、そして反応混合物を還流下に3時間加熱した。混合物を回転エボレーターで乾燥した。残留物をH₂OとCH₂Cl₂50mlずつで処理した。CH₂Cl₂画分をMgSO₄で乾燥し、乾燥するまで濃縮し、固体残留物2.50gを得た。これをアセトニトリル15mlから再結晶し、上記式AHの化合物約780mgを得た、m. p. 106~108℃。

実施例8

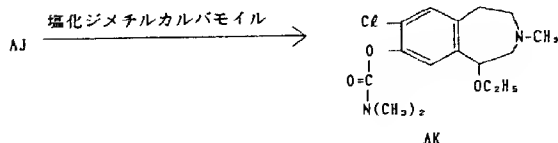
工程A



THF20ml中製造例8に記載したようにして製造した式

残留物をTLC級シリカゲル50gのカラムを用い、CH₂Cl₂/C₂H₅OH/NH₄OH(50/2.5/1)で溶出し、精製した。所望の成分を含む分画を合わせ、回転エボレーターで蒸留して乾燥させ、上記式AJの粗生成物である粘性残留物約800mgを得た。化合物をわずかに過剰の乾燥HClでエーテル性溶液中で塩酸塩に変換した。得られる塩をろ過し、真空中で乾燥し、塩酸塩を得た、m. p. 235~236℃(分解)。

実施例9

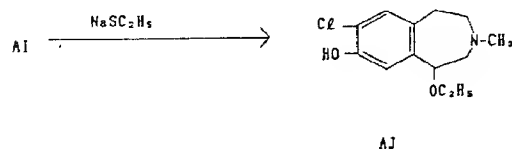


乾燥ジメチルエタン20ml中実施例8に記載したようにして製造した式AJの化合物の塩酸塩0.8g(2.7ミリモル)の懸濁液にNaH(60%油中分散液)210mgを攪拌しながら少しずつ加えた。ガスの発生が止まったら(約10分)、ジメチルエタン10ml中塩化ジメチルカルバミルの溶液(0.290g, 0.248ml, 2.7ミリモル)を加え、混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで50℃で3時間加熱した。

反応混合物をろ過し(0.32gの固体、理論的にはNaClが得られた)、ほぼ乾燥するまで蒸留した。エーテルと希NaOHを加えた。相を分離した。エーテル相をブラインで洗浄し、

AHの化合物775mgの溶液を、ジボラン/THF(1.06N)15mlに攪拌しながら加えた。混合物を5.5時間以上還流下で加熱し蒸留して乾燥した。残留物を4N HCl15mlで処理し、蒸気浴で30分間攪拌しながら加熱した。そのHCl混合物をH₂O20mlで希釈し、冷却し、次いでNaOHで塩基性にした。この混合物をエーテル50mlで抽出した。エーテルを回転エボレーターで留去し、油状シロップ450mgを得た。これはNMRによって確認したところ、上記式AIの粗生成物であった。

工程B



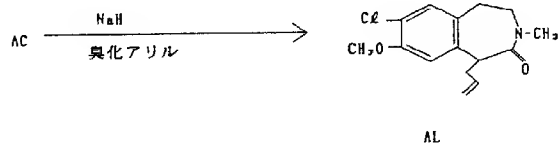
NaSC₂H₅を、DMF30ml中エタントール3.0mlとNaH(油中60%)1.50gによりDMF中に調製した。この溶液4gに、DMF2ml中上記式AIの化合物1.20gの溶液を加えた。混合物を油浴で130~140℃で4時間加熱し、室温に冷却し、水150ml中に注いだ。酢酸を滴加しpHを約8に調整した。混合物をCH₂Cl₂30mlで2回抽出した。CH₂Cl₂層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、約4~5mlになるまで回転エボレーターで蒸留し、10mm、90℃で乾燥するまで蒸留した。

MgSO₄で乾燥し、脱色し(Darco and Florisil)、濃縮しガム0.9g(NMRによって確認された通り式AKの化合物)を得た。

上記式AKのガム状物質(0.9g)をエーテル中に溶解し、わずかに過剰のエーテル性HClで処理しそれからろ過した。水中の固体を分離し、すぐにアセトニトリル約20mlに再溶解し、エーテル約100mlで希釈し、冷却し、ろ過し、塩酸塩として上記の式AKの所望の化合物520mgを得た、m. p. 199~202℃。

製造例10

工程A

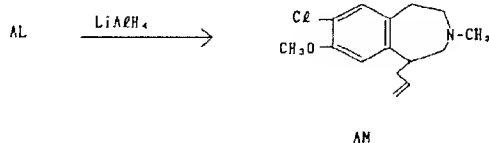


水素化ナトリウム(1.16g, 60%油分散液)を、窒素雰囲気下、室温でTHF/DMF(10:1)35ml中式ACの化合物(3.5g, 製造例7Aに記載したようにして製造)の溶液に加えた。THF/DMF(10:1)10ml中臭化アリルの溶液1.4mlをシリッジから加え、混合物を50℃で0.5時間加熱し、次に65℃で1時間加熱した。溶媒を回転エボレーターで40℃で留去し、氷水200mlを速やかに残留物に加えた。得られる混合物

を CH_2Cl_2 150ml 2部で抽出し、合わせた抽出物を水50mlで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。 CH_2Cl_2 抽出物を回転エバポレーターで蒸留し、油状物3.6gを得た。酢酸エチル/ヘキサン混合物(40:60)からの再結晶により式ALの生成物2.8gを得た。

実施例10

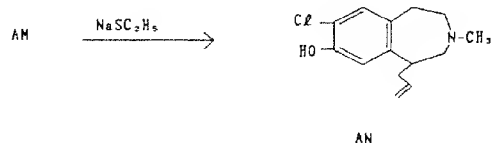
工程A



THF 30ml中製造例10に記載したようにして製造した化合物AL(2.8g)の溶液を、THF 50ml中 LiAlH_4 (1.1g)の懸濁液に室温で加えた。1時間後、薄層クロマトグラフィーによって反応が完了したことが示された。得られた反応混合物に、水1.1ml、15% NaOH 1.1ml、そして次に水3.3mlを加えた。沈殿をろ取し、THFを回転エバポレーターで留去し、次に水200mlを残留物に加えた。混合物を CH_2Cl_2 150ml 2部で抽出し、合わせた抽出物を水75mlで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。乾燥した CH_2Cl_2 層を回転エバポレーターで蒸留して、油状物を得た。これを溶離剤として酢酸エチルとヘキサンの混合物(1:1)を用いるシリカカラムでクロマトグラフィー

を行い、所望の生成物AMを油状物(1.52g)として得た。

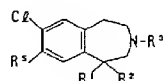
工程B



NaSC_2H_5 を NaH (60%油分散液)0.89g(1回分)をDMF 20ml中エタノール1.6mlの氷冷溶液に加えた。反応混合物を15分間放置し、DMF 30ml中式AMの化合物1.45gの溶液を混合物に注入した。得られる反応混合物を油浴で2時間120℃で加熱し、室温に冷却し、水400mlを加えた。生成混合物のpHを H_2SO_4 で1に調整し、混合物をジエチルエーテル150mlで1回抽出し、次に固体 NaHCO_3 で塩基性にしpH8にした。混合物を酢酸エチル150ml 2部で抽出し、合わせた抽出物を MgSO_4 で乾燥し、蒸留し、油状物(840mg)を得た。油状物を溶離剤として酢酸エチル:ヘキサン(1:1)を用いるシリカカラムでクロマトグラフィーを行い、生成物440mgを得た。これを酢酸エチル/ヘキサン混合物から再結晶し、所望の生成物AN 310mg(m.p. 141~143℃)を得た。

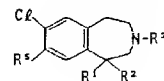
以上の実施例に記載した方法を用い、以下の表6に記載した一般式Iの化合物を製造することができる。

表 6



化合物 No.	R5	R1	R2	R3	m.p. °C
1	HO-	= CHC_6H_5	-H	- CH_3	190-193
2	HO-	- OC_6H_5	-H	- CH_3	180-182 (マレイン酸塩)
3	RO-	1-イミダゾリル	-H	- CH_3	194-195
4	HO	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	-H	- CH_3	153-155
5	RO	NHC_6H_5	-H	- CR_2	193-194
6	HO	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	-H	- CH_3	140-145
7	HO	シクロペンチル	-H	- CH_3	164-166
8	HO	1-ピロリル	-H	- CH_3	162-163
9	H_2N	シクロヘキシル	-H	- CH_3	
10	Me_2NCO_2	シクロヘキシル	-R	- CH_3	112-115
11	HO	CR_2 -シクロヘキシル	-H	- CR_2	
12	HO	アロパルギル	-H	- CH_3	150-170 (非品質)
13	HO	アリル	-R	- CR_2	141-143
14	HO	$-(\text{CH}_2)_4-$	-H	- CH_3	155-158
15	t-BuCO ₂	シクロヘキシル	-H	- CH_3	110-112
16	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2$	シクロヘキシル	-H	- CH_3	>300(HCl)
17	EtOCO ₂	シクロヘキシル	-H	- CH_3	
18	CH_3CO_2	アリル	-H	- CH_3	180-181(HCl)
19	CH_3CO_2	シクロヘキシル	-H	- CH_3	
20	n-PrCO ₂	アリル	-H	- CH_3	
21	RO	3,3-(Me) ₂ -アリル	-H	- CH_3	142-144 (マレイン酸)
22	RO	アリル	-H	- CH_3	183-185

表6(続き)



化合物 No.	R5	R1	R2	R3	m.p. °C
23	i-PrCO ₂	アリル	-H	- CH_3	232-234(HCl)
24	RO	2-Meアリル	-H	- CH_3	174-175
25	$\text{MeOCH}_2\text{CO}_2$	アリル	-H	- CH_3	190-192(HCl)
26	CH_3CO_2	3,3-ジMe-2-アリル	-H	- CH_3	180-183 (分解)(HCl)
27	POM*	アリル	-H	- CH_3	156-159(HCl)
28	HO	2-ブテニル (シス+トランス)	-H	- CH_3	
29	HO	シクロアプロ ピルメチル	-H	- CH_3	
30	$\text{PhCO}_2\text{CH}_2\text{O}$	アリル	-H	- CH_3	
31	4-IPrPhNHCO ₂	アリル	-H	- CH_3	
32	4-EtOPhNHCO ₂	アリル	-H	- CH_3	

* POM= t-BuCOOCH₂O

本発明は上記の特定の具体例と関連して記載されているが、当分野で習熟した者には、種々の代用、修飾、変更が可能であることが明らかであろう。そのような全ての代用、修飾および変更は本発明の精神および範囲内に入ることが意図されている。

補正書の翻訳文提出書
(特許法第184条の8)

請求の範囲

平成 元年 9月 26日

特許庁長官 吉田文毅 殿

1. 特許出願の表示

PCT/US88/00899

2. 発明の名称

置換ベンゾアゼピン、それらの製法およびそれらを含む医薬組成物

3. 特許出願人

住所 アメリカ合衆国ニュージャージー州07033, ケニルワース,
ギャロピング・ヒル・ロード 2000
名称 ジェリング・コーポレーション

4. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビル 206区
電話 (270) 6641~6646
氏名 (2770) 井理士 湯 浅 恭 三

5. 補正書の提出日

平成 元年 3月10日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

1通

方式
審査R^{*}はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルケニルアルキルを表わし;各R^{*}は独立にH、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アラルキルまたはアリールを表わし;R^{1*}は、H、-COR^{*}または-CON(R^{*})₂を表わし;R^{1'}はアルキル、アラルキルまたはアリールを表わし;

Xは-O-または-S-を表わし;

mは0または1を表わし;

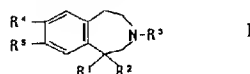
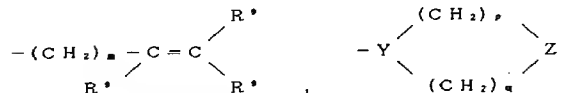
YはNまたはCHを表わし;

ZはCH₂(YがCHを表わさない場合)またはNR^{*}を表わし;そしてpおよびqはそれぞれ独立に整数1~3を表わす(pとqの和は1~5であり、そしてYがNでありかつZがNR^{*}であるとき、pとqはともに1を表わさない);

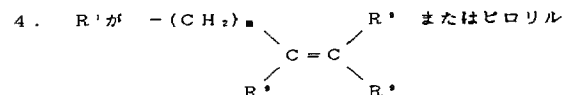
またはその薬学的に受容される塩類。

2. (補正後) R¹が-XR^{*}、-CH₂R^{*}、シクロアルキルまたはシクロアルケニル(ここで、Xは-O-または-S-を表わし;R^{*}はアルキル、シクロアルキル、アラルキル、ハロアルキルまたはアルコキシアルキルを表わし、そしてR^{*}はシクロアルキル、シクロアルケニルまたはアルコキシアルキルを表わす)を表わす請求の範囲第1項記載の化合物。3. R¹がシクロヘキシルまたはシクロヘキセニルを表わす請求の範囲第2項記載の化合物。

1. (補正後) 構造式Iの化合物

(式中、R¹は-XR^{*}、-CH₂R^{*}、シクロアルキル、シクロアルケニル、

またはピロリルを表わし;

R²は-Hを表わし、またはR¹とR²は一緒になってアルカンジイルを表わし;R²はHまたはアルキルを表わし;R⁴はH、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシを表わし;R⁵は-OR^{1*}、-N(R^{*})₂または-O^{*}C(R[?])₂、^{*}OCOR^{1*}を表わし;R^{*}はH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキルまたはアルコキシアルキルを表わし;R^{*}は-Hまたはアルキルを表わし;(ここで、mは1であり、そしてR^{*}は水素またはアルキルを表わす)を表わす請求の範囲第1項記載の化合物。5. (補正後) R²が-CH₂を表わす請求の範囲第1~4項のいずれか記載の化合物。6. R^{*}がハロゲン、好ましくはクロルを表わし、そしてR¹が-OH、-OCO^{*}R^{*}または-O^{*}C(R[?])₂、^{*}OCOR^{1*}(ここで、R^{*}はアルキル、アルコキシまたはアルコキシアルキルを表わし、R[?]は水素を表わし、そしてR^{1'}はアルキルを表わす)を表わす請求の範囲第1~5項のいずれか記載の化合物。

7. (補正後) 前記化合物は、

8-クロロ-5-メトキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-エトキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-エチルチオ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン-7-オール、

7-クロロ-8-ジメチルカルバモイル-1-エトキシ-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-3-メチル-5-(1-ピペリジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-シクロヘキシル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、
8-クロロ-5-シクロヘキシルオキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-(2-シクロヘキセニル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-ベンジルオキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-(フェネチルオキシ)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-5-(1-ピロリル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン-7-オール、

8-クロロ-7-ヒドロキシ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-スビロ[1H-3-ベンゾアゼピン-5,5'-シクロペンタン]、

8-クロロ-7-(エトキシ-ホルミルオキシ)-5-シクロヘキシル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-

3-ベンゾアゼピン、

8-クロロ-7-(イソプロピル-ホルミルオキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、

8-クロロ-7-(メトキシ-アセトキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、

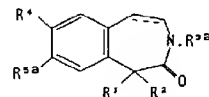
8-クロロ-7-アセトキシ-5-(3-メチル-2-ブテニル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、

8-クロロ-7-(t-ブチルオキシ-メトキシ)-5-アリル-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、

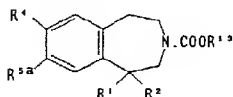
および薬学的に受容しうるこれらの塩類から選ばれる請求の範囲第1項記載の化合物。

8. 以下の方法AからE:

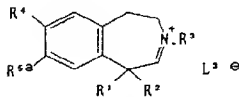
A: 下記式のカルボニル化合物の還元:



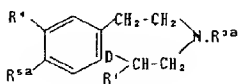
B: 下記式のエステルの還元:



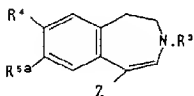
C: 下記式の塩の二重結合を還元:



D: HDの脱離およびアゼピン環の形成を伴う下記式の化合物の分子内縮合:



E: 下記式の化合物のオレフィン二重結合の還元:



(ここで、前記式においてアゼピン環内の点線は、任意に二重結合を表わし、 R^1, R^2, R^3, R^4 および R^{13} は請求の範囲第1項で定義した通りであり、 R^{3a} は R^3 または $COOR^{13}$ であり、 R^{5a} は請求の範囲第1項で定義した通りの R^5 であるかまたはアルコキシであり、 L^3 はアニオンであり、ハロ酸またはスルホン酸由来のアニオンが好適であり、Dはアゼピン環の形成に伴いDHとして脱離されうる反応基であり、そしてZは R^1 または R^2 である)

から選ばれる方法から成り、

前記工程の後に所望により、以下の1以上の工程を行う:

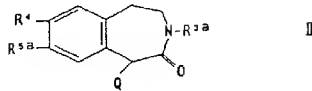
- (i) 窒素原子位に存在する保護基の除去、
- (ii) R^3 が水素である場合に窒素原子位に、アルキル、アリルまたはシクロプロピルである R^3 を導入するためのアルキル化、
- (iii) R^1 が-OHでありそして R^2 が-Hである場合に、対応するエーテルまたはチオールを得るための R^1 のエーテル化またはチオエーテル化、
- (iv) R^5 が-OHである場合に、 R^5 のエステル化、
- (v) R^4 が-Hである場合に、 R^4 のハロゲン化、
- (vi) R^4 が-Hである場合に、 R^4 のヒドロキシメチル化、続いて導入されたヒドロキシメチル基をメチルに還元、

そして R^{5a} がアルコキシである場合、前記任意工程の前または後に R^{5a} の脱アルキル化、

このようにして得られた式Iの化合物を、遊離形または薬学的に受容される塩の形で単離する、請求の範囲第1項に記載の

式 I の化合物の製造方法。

9. 式 II の化合物:



(式中、QはH、ハロまたは $-\text{OSO}_2\text{R}''$ (ここで、 R'' は CH_3 、 CF_3 、フェニルまたはトリルである)を表わし;

R^{3a} はH、アルキル、アリル、シクロプロピルメチルまたは COOR^{1a} (ここで、 R^{1a} はアルキル、アリール、アラルキルまたはハロアルキルである)を表わし;

R^4 はH、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシを表わし;

R^{5a} は $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{OCOR}^{1a}$ またはアルコキシ(ここで、 R^2 はそれぞれ独立にH、アルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アラルキルまたはアリールを表わし;

R^{1a} はH、 $-\text{COR}^3$ または $-\text{CON}(\text{R}^3)_2$ を表わし;そして

R^{1a} はアルキル、アラルキルまたはアリールを表わす)を表わす)

またはその薬学的に受容される塩。

10. 活性成分としての請求の範囲第1～7項のいずれかに記載の化合物と、薬学的に受容される担体とから成る医薬組成物。

国際調査報告

International Application No. PCT/US 88/00599		
I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (Inventor's classification symbols, if any, in parentheses)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
IPC ⁴ : C 07 D 223/16; C 07 D 403/04; A 61 K 31/55		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched:		
Classification Scheme:	Classification Symbols	
IPC ⁴	C 07 D 223/00; C 07 D 403/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched:		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹		
Category ²	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages ³	Relevant to Claim no. ⁴
X, Y	GB, A, 1268243 (WALLACE & TIERNAN) 22 March 1972, see the whole document	1-11
Y	EP, A, 0096838 (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS) 28 December 1983, see the whole document cited in the application	1-11
Y	EP, A, 0200455 (NOVO INDUSTRI) 5 November 1986, see the whole document	1-11
Y	DE, A, 1934150 (PENNWALT CORP.) 15 January 1970, see the whole document	1-11

¹ Several categories of cited documents: in "A" document defining the general state of the art on which R has contributed to or of particular relevance "X" document published on or after the international filing date "Y" document which may throw doubts on priority claims or which or does in essence, the disclosure of an invention or other technical reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claim		
² Later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application are cited to underline the principle of priority underlying the invention ³ Document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step ⁴ Document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step unless the document is concerned with one or more other such factors as, such as the document being referred to a person skilled in the art ⁵ Document number of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of the International Search Report	
14th July 1988	3 AUG 1988	
International Searching Authority	Signature of Authorized Official	
EUROPEAN PATENT OFFICE	M. VAN MOL	

Form PCT/ISA/819 (second sheet) (January 1988)

11. 精神病もしくはうつ病の治療用または無痛処置用の特
に抗精神病薬としての医薬組成物を製造するための請求の範囲
第1～7項のいずれか1項記載の化合物の使用。

12. 以下の方法(a)から(c):

(a) 抗精神病薬として有効量の請求の範囲第1項記載の化合
物を哺乳動物に投与することによって哺乳動物の精神病を治療
する、

(b) 抗うつ薬として有効量の請求の範囲第1項記載の化合
物を哺乳動物に投与することによって哺乳動物のうつ病を治療
する、および

(c) 無痛有効量の請求の範囲第1項記載の化合物を哺乳動
物に投与することによって哺乳動物を無痛にする、
の1つから選ばれた治療方法。

International Application No. PCT/US 88/00599	
FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET	
V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹ This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons: 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claim numbers 12 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: See PCT Rule 39.1(iv): Methods for treatment of the human or animal body by means of surgery or therapy, as well as diagnostic methods. 2. <input type="checkbox"/> Claim numbers because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed require- ments in such an extent that no meaningful international search can be carried out, summarily. 3. <input type="checkbox"/> Claim numbers because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 4.4(a). VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ² This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows: 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant this international search report covers all searchable claims of the international application. 2. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims: 3. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; i.e. covered by claim numbers: 4. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not make payment at any additional fee. Remark on Prior Art: <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by applicant's protest. <input type="checkbox"/> The protest accompanied the payment of additional search fees.	
Form PCT/ISA/219 (second sheet) (2) (January 1988)	

国際調査報告

US 5800699
SA 21777

This paper lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file as of 12/07/88. The European Patent Office is not liable for their particulars which are hereby given for the purpose of information.

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
GB-A- 1268243	22-03-72	CA-A- 974989 US-A- 4233217	23-09-75 11-11-80
EP-A- 0096838	28-12-83	JP-A- 59005165 AU-A- 1976483 CA-A- 1214460 AU-B- 570920	12-01-84 22-12-83 25-11-86 31-03-88
EP-A- 0200455	05-11-86	JP-A- 61249966 AU-A- 5642686 US-A- 4751222	07-11-86 30-10-86 14-06-88
DE-A- 1934150	15-01-70	NL-A- 6910490 LU-A- 59069 FR-A- 2012669 BE-A- 735824	13-01-70 15-01-70 20-03-70 09-01-70

For more details about this search : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

第1頁の続き

⑥Int. Cl. 9

A 61 K 31/55
C 07 D 403/04
521/00

識別記号

A A N

庁内整理番号

7375-4C
7451-4C

⑦発明者 チヤン, ウエイ・ケイ

⑦発明者 ビーターズ, マジヨリエ

アメリカ合衆国ニュージャージー州07039, リビングストン, ウエ
スト・セダー・ストリート 63
アメリカ合衆国ジョージア州31522, セント・サイモンズ・アイラ
ンド, マロリー・ストリート 850, アパートメント イー16